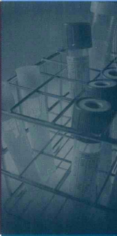
研究型大学
药学实验系列教材





药剂学实验指导

主编 方晓玲

復旦大學出版社

研究型大学

药学实验系列教材

本教材包括三部分内容：第一部分为药剂学Ⅰ实验指导，安排了11个普通制剂的实验；第二部分为药剂学Ⅱ实验指导，安排了7个实验，包括物理药剂学、药物制剂新技术和新型递药系统实验；第三部分为生物药剂学与药物动力学实验指导，分别安排了2个生物药剂学实验和2个药物动力学实验。

ISBN 978-7-309-08228-9

9 787309 082289 >

定价：32.00元

责任编辑　魏　岚

装帧设计　马晓霞

研究型大学药学实验系列教材

药剂学实验指导

主　编　方晓玲

编　委（以姓氏笔画为序）

方晓玲　卢　懿　沈　腾　张奇志

张建芳　陈　钧　黄容琴

復旦大學出版社

图书在版编目(CIP)数据

药剂学实验指导/方晓玲主编. —上海:复旦大学出版社,2012. 2
ISBN 978-7-309-08228-9

Ⅰ. 药… Ⅱ. 方… Ⅲ. 药剂学-实验-高等学校-教材 Ⅳ. R94-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 121199 号

药剂学实验指导
方晓玲　主编
责任编辑/魏　岚

复旦大学出版社有限公司出版发行
上海市国权路 579 号　邮编:200433
网址:fupnet@fudanpress. com　http://www. fudanpress. com
门市零售:86-21-65642857　团体订购:86-21-65118853
外埠邮购:86-21-65109143
上海世纪嘉晋数字信息技术有限公司

开本 787×960　1/16　印张 6.75　字数 126 千
2012 年 2 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-08228-9/R · 1209
定价: 32.00 元

前　言

当今药学科学正在经历着突破性的发展，面临着前所未有的发展机遇，生物医药和新药创制已被列为国家重大高技术产业和科技重大专项。我国医药事业的振兴、科教兴国战略的实施迫切需要大批创新人才。培养社会发展急需的创新性药学专业人才是对药学教育工作者提出的更高、更新的要求。

药学是一门基于实践的应用性学科，其理论和发明创造来源于实验结果的总结，其构想、创意和设计也都必须依赖于实践来完成。通过实验教学培养学生的创新精神、创新思维和实践能力，在药学本科教育中起着重要作用，是培养和造就创新性专业人才的突破口。

在研究型大学中，如何贯彻新的教育思想，着重培养学生的实践能力和创新能力，是我们面临的又一挑战。我们根据药学专业教学培养方案，结合近年的实验教学实践和改革经验，编写了这套《研究型大学药学实验系列教材》。本系列教材的内容具有以下特色：

(1) 将基础课与相关专业课的实验内容整合，如将有机化学实验、药物化学实验、天然药物化学实验整合为《药物化学实验指导》，将分析化学和药物分析实验整合为《药物分析实验指导》等。整合后实现了从基础操作到专业实验，再到综合设计性实验的一体化教学，减少了一些基本知识与操作技能的重复介绍，使教材内容更精练。

(2) 对实验内容进行合理精减、精心选择，删除陈旧的、不易开展的实验，精选可操作性强、实用性强的实验。

(3) 引入一些新方法和新技术，使实验教学内容紧跟学科的发展。

(4) 新增了设计性实验和综合性实验，让学生在掌握各专业基本实验技能的基础上，提高实验设计能力、综合知识能力和创新能力，便于学生发挥能动性和创

造性。

本系列教材由复旦大学出版社出版，共包括6本:《生物化学与分子生物学实验指导》、《药物分析实验指导》、《药用植物学与生药学实验指导》、《药物化学实验指导》、《药理学实验指导》和《药剂学实验指导》，可作为药学专业课程的配套实验教材，供高等医药院校药学专业学生使用，也可供成人高等学历教育选用。

本系列教材是参编作者多年教学经验的总结。教材将在教学实践的探索中边使用边修订、完善，以便紧跟各专业主干教材的不断更新，紧随各相关专业的最新发展。

复旦大学药学院
侯爱君　叶德泳
2011年12月

目　录

第一部分　药剂学 I 实验指导

实验一　溶液型与胶体型液体制剂的制备　2
实验二　混悬型液体制剂的制备与助悬剂性能比较　7
实验三　乳浊型液体药剂的制备及乳化剂所需 HLB 值的测定　12
实验四　维生素 C(抗坏血酸)注射剂的制备及稳定性影响因素考察　16
实验五　硬胶囊剂的制备　21
实验六　片剂的制备与质量检查　25
实验七　片剂的溶出度和溶出速度的测定　30
实验八　软膏剂的制备与软膏释放度的测定　35
实验九　凝胶剂的制备　40
实验十　栓剂的制备　43
实验十一　膜剂的制备　47

第二部分　药剂学 II 实验指导

实验十二　增溶相图的绘制　52
实验十三　粉末流动性的测定　56
实验十四　固体分散体的制备　59
实验十五　青霉素 G 钾盐稳定性加速试验　68
实验十六　亲水凝胶缓释制剂的制备与释放度测定　71
实验十七　微型胶囊的制备　75
实验十八　静脉注射脂肪乳剂的制备　78

第三部分　生物药剂学与药物动力学实验指导

实验十九　血药浓度法测定家兔口服阿司匹林混悬剂和片剂后的药动学参数　84

实验二十　血药浓度法测定大鼠口服和静脉给予环丙沙星后的药动学参数　89

实验二十一　萘普生钠大鼠肠吸收动力学实验　93

实验二十二　水杨酸经裸鼠皮肤的体外扩散实验　97

药剂学Ⅰ实验指导

实验一

溶液型与胶体型液体制剂的制备

一、实验目的

1. 掌握液体制剂制备过程的各项基本操作。
2. 掌握溶液型、胶体型液体制剂配制的特点。

二、实验指导

溶液型液体制剂是小分子药物以分子或离子状态分散在介质(溶剂)中形成的供内服或外用的均相液体制剂。溶质的分散相小于 1 nm,外观均匀澄明并能通过半透膜。常用溶剂为水、乙醇、丙二醇、甘油或其混合液、脂肪油等。

溶液剂的制备方法有 3 种,即溶解法、稀释法和化学反应法,3 种方法在一定场合下可灵活使用,从工艺上来看多用溶解法制备,即把药物溶解于分散介质中。

增加药物溶解度的方法有多种,其中络合助溶是增加难溶性药物在水中溶解度的有效手段之一。本实验利用碘化钾与碘形成络合物,制得浓度较高的碘制剂。

胶体型液体制剂是指某些高分子药物以 1～100 nm 大小的质点分散于适当分散介质中的制剂,亲水性胶体液体制剂所用的分散介质,大多数为水,少数为非水溶剂,如乙醇、丙酮等,本实验中制备甲酚皂溶液,是利用实验过程生成的钠肥皂形成胶团使微溶于水的甲酚增溶,从而制得稠厚的红棕色胶体溶液。

制备亲水性胶体溶液首先要经过溶胀过程,即水分子钻到亲水胶体分子间的空隙中,与其亲水基团发生水化作用,最后使胶体分子完全分散在水中形成胶体溶液。汞溴红和甲紫是亲水胶,制备时必须将其分次撒布在水面上,与水接触的胶体分子被水化并分散到水中,最后形成胶体溶液;或加入适当的溶媒先溶解后,再转移到水中。否则亲水胶外层吸水、水合,形成一层黏稠的胶体层,包围内层的胶体,以致阻碍水分子进一步向胶体内扩散,延长胶体溶液制备的时间。

三、实验内容

(一) 薄荷水

1. 处方　如表 1 - 1 所示。

表 1-1　薄荷水处方

成　分	剂　量		
	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
薄荷油	0.1 ml	0.1 ml	1 ml
滑石粉	0.75 g		
聚山梨酯 80(吐温 80)		0.8 g	1 g
90%乙醇			30 ml
蒸馏水加至	50.0 ml	50.0 ml	50.0 ml

2. 操作

(1) 处方Ⅰ用分散溶解法:取薄荷油,加滑石粉,在研钵中研匀,移至碘量瓶中,加入蒸馏水,加盖,振摇 10 min 后,反复过滤至滤液澄明,再由滤器上加适量蒸馏水,使成 50 ml,即得。

(2) 处方Ⅱ用增溶法:取薄荷油,加吐温 80 搅匀,加入蒸馏水充分搅拌溶解,过滤至滤液澄明,再由滤器上加适量蒸馏水,使成 50 ml,即得。

(3) 处方Ⅲ用增溶—复溶解法:取薄荷油,加吐温 80 搅匀,在搅拌下,缓慢加入乙醇(90%)及蒸馏水适量溶解,过滤至滤液澄明,再由滤器上加适量蒸馏水使成 50 ml,即得。

3. 操作注意

(1) 本品为薄荷油的饱和水溶液(约 0.05%, ml/ml),处方用量为溶解量的 4 倍,配制时不能完全溶解。

(2) 滑石粉为分散剂,增大油与水的接触面,加速溶解过程,亦具吸附作用,吸附杂质和过剩的薄荷油以利滤除。滑石粉不宜太细,过细不宜被滤除,影响澄明度。应与薄荷油充分研匀,以利发挥其作用。

(3) 吐温 80 为增溶剂,应先与薄荷油充分搅匀,再加水溶解,以利发挥增溶作用,加速溶解过程。

(二) 复方碘溶液

1. 处方　如表 1-2 所示。

表 1-2　复方碘溶液处方

成　分	剂　量
碘	1 g
碘化钾	2 g
蒸馏水	加至 20 ml

2. 操作　取碘化钾，加蒸馏水适量，配成浓溶液，再加碘溶解后，最后添加适量的蒸馏水，使全量成 20 ml，即得。

3. 操作注意

(1) 碘在水中溶解极微(1∶2 950)，加入碘化钾作助溶剂。

(2) 为使碘能迅速溶解，宜先将碘化钾加少量蒸馏水配制浓溶液，然后加入碘可以很快溶解。如若开始加水过多，则不利于碘的溶解。

(3) 碘有腐蚀性，慎勿接触皮肤与黏膜。称量可用玻璃器皿或蜡纸，不宜用普通纸。

(三) 复方硼酸钠溶液

1. 处方　如表 1-3 所示。

表 1-3　复方硼酸钠溶液处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
硼砂	0.75 g	甘油	1.75 ml
碳酸氢钠	0.75 g	蒸馏水	加至 50.0 ml
液体酚	0.15 ml		

2. 操作　取硼砂溶于约 25 ml 热蒸馏水中，放冷后加入碳酸氢钠使溶。另取液体酚加入甘油中搅匀，加入上述溶液中，随加随搅拌，待气泡停止后，加适量蒸馏水使成 50 ml，过滤，即得。

3. 操作注意

(1) 硼砂易溶于热蒸馏水，但碳酸氢钠在 40℃以上易分解，故先用热蒸馏水溶解硼砂，放冷后再加入碳酸氢钠。

(2) 处方中的酚具有杀菌作用，同时本品含有由硼砂、甘油及碳酸氢钠经化学反应生成的甘油硼酸钠也具有杀菌作用，其化学反应如下：

$$Na_2B_4O_7 10H_2O + 4C_3H_5(OH)_3 \longrightarrow$$

$$2C_3H_5(OH)NaBO_3 + 2C_3H_5(OH)HBO_3 + 13H_2O$$

$$C_3H_5(OH)HBO_3 + NaHCO_3 \longrightarrow C_3H_5(OH)NaBO_3 + CO_2\uparrow + H_2O$$

如将液体酚先溶于甘油中再加入，能使其均匀分布于溶液中，碳酸氢钠使溶液呈碱性反应，能中和口腔中的酸性物质，故亦具有清洁黏膜的作用，常用水稀释 5 倍后作含漱剂。

(3) 本品常用伊红着红色，以示外用，不可内服。

(四) 甲酚皂溶液

1. 处方　如表 1-4 所示。

表 1-4 甲酚皂溶液处方

成 分	剂 量	成 分	剂 量
甲酚	25 ml	氢氧化钠	1.35 g
豆油	8.65 g	蒸馏水	加至 50 ml

2. 操作　取氢氧化钠，加蒸馏水 5 ml。溶解后，加植物油，置水浴上加热，时时搅拌，至取溶液 1 滴，加蒸馏水 9 滴，无油滴析出，即为已完全皂化。加甲酚，搅匀，放冷，再加适量的蒸馏水，使成 50 ml，混合均匀，即得。

3. 操作注意

(1) 甲酚与苯酚的性质相似，较苯酚的杀菌力强，较高浓度时，对皮肤有刺激性，操作宜慎。

(2) 甲酚在水中溶解度小(1∶50)，植物油与氢氧化钠反应生成肥皂，利用肥皂增溶作用，制成 50%甲酚皂溶液。

(3) 皂化程度完全与否与成品质量有密切关系，皂化速度可因加少量乙醇(约制品全量的 5.5%)而加速反应，待反应完全后再加热除醇。

(4) 甲酚、肥皂、水三组分形成的溶液是一种复杂的体系，具有胶体溶液的特性。若配伍比例适当，制成品为澄清溶液，且用水稀释时亦不呈现浑浊状态。

(五) 汞溴红溶液(红汞溶液)

1. 处方　如表 1-5 所示。

表 1-5 汞溴红溶液处方

成 分	剂 量
汞溴红	1 g
蒸馏水	加至 50 ml

2. 操作　取新鲜蒸馏水约 40 ml 置烧杯内，将汞溴红缓缓撒入蒸馏水中，随加随搅拌，使之完全溶解后，再添加蒸馏水至 50 ml，即得。

3. 操作注意

(1) 汞溴红溶液的 pH 值在 9.5～10 之间较为稳定，呈暗红色或樱红色。如配制的蒸馏水中含有 CO_2 或溶液吸收空气中的 CO_2 使 pH 值下降时，即析出橙红色的非水溶性汞溴红沉淀，故用新鲜蒸馏水配制。

(2) 汞溴红为一种胶体，如置容器中一次倾入蒸馏水，就会结块，影响溶解速度，故可将汞溴红自蒸馏水液面撒入，并加搅拌，溶解就比较快。

（六）甲紫溶液

1. 处方　如表1-6所示。

表1-6　甲紫溶液处方

成　分	剂　量
甲紫	0.5 g
乙醇	适量(约1%)
蒸馏水	加至50 ml

2. 操作　取甲紫置小烧杯中，加乙醇适量使溶解。另取一烧杯，加入适量蒸馏水，缓缓加入甲紫乙醇溶液，随加随搅拌，并用少量蒸馏水将甲紫乙醇溶液全部转移过来。最后添加蒸馏水至50 ml，过滤，即得。

3. 操作注意

(1) 甲紫溶液的配制一般用水直接搅拌溶解即可，但所需时间较长。用乙醇预先溶解后再分散于水中，能很快配成溶液。

(2) 本品为胶体溶液，配制时，搅拌不宜剧烈。

(3) 本品中乙醇的含量约为1%，配成的溶液对皮肤或创面没有刺激性。

四、实验结果与讨论(薄荷水)

实验比较3种处方不同方法制备的异同，记录于表1-7中。

表1-7　不同方法制得薄荷水的性状

处　方	澄清度	嗅味
Ⅰ　滑石粉		
Ⅱ　吐温-80		
Ⅲ　吐温-80与90%乙醇		

五、思考题

1. 制备薄荷水时加入滑石粉的作用是什么？还可选用哪些具有类似作用的物质？欲制得澄明液体的操作关键为何？

2. 复方硼酸钠溶液为消毒防腐剂，其有效成分是什么？

3. 写出甲酚皂溶液中何为增溶剂。

4. 配制亲水胶体溶液时应注意什么？

实验二

混悬型液体制剂的制备与助悬剂性能比较

一、实验目的

1. 掌握混悬型液体制剂一般制备方法。
2. 熟悉按药物性质选用合适的稳定剂。
3. 掌握助悬剂性能的评价方法，比较助悬剂的性能。

二、实验指导

混悬型液体制剂（简称混悬剂）系指难溶性固体药物以细小的微粒（一般为 0.5～50 μm）分散在液体分散介质中形成的非均相分散体系。

优良的混悬型液体制剂，除一般液体制剂的要求外，应有一定的质量要求：外观微粒细腻，分散均匀；微粒沉降较慢，下沉的微粒经振摇能迅速再均匀分散，不应结成饼块；微粒大小及液体的黏度均应符合用药要求，易于倾倒且分剂量准确；外用混悬型液体制剂应易于涂展在皮肤患处，且不易被擦掉或流失。

根据 Stokes 定律：

$$V = 2r^2(\rho_1 - \rho_2)g/9\eta$$

可知要制备沉降缓慢的混悬液，首先应考虑减小微粒半径（r），再减小微粒与液体介质密度差（$\rho_1 - \rho_2$），或增加介质黏度（η）。因此制备混悬型液体制剂，应先将药物研细，并加入助悬剂如天然胶类、合成的天然纤维素类、糖浆等，以增加黏度，降低沉降速度。

混悬剂中微粒分散度大，有较大的表面自由能，体系处于不稳定状态，有聚集的趋向，根据公式：

$$\Delta G = \delta_{SL} \times \Delta A$$

可知微粒总的表面自由能的改变值，决定于固液间界面张力 δ_{SL} 和微粒总表面积的改变值 ΔA。因此在混悬型液体制剂中可加入表面活性剂降低 δ_{SL}，降低微粒表面自由能，使体系稳定；表面活性剂又可以作为润湿剂，可有效地使疏水性药物被水润湿，从而克服微粒由于吸附空气而漂浮的现象（如硫磺粉末分散在水中时）；也可以加入适量的絮凝剂（与微粒表面所带电荷相反的电解质），使微粒 ξ 电位降低到一定

程度，则微粒发生部分絮凝，随之微粒的总表面积 ΔA 减小，表面自由能 ΔG 下降，混悬剂相对稳定，且絮凝所形成的网状疏松的聚集体使沉降体积变大，振摇时易再分散；有的产品为了增加混悬剂的流动性，可以加入适量的与微粒表面电荷相同的电解质(反絮凝剂)，使 ξ 电位增大，由于同性电荷相斥而减少了微粒的聚结。使沉降体积变小，混悬液流动性增加，易于倾倒，易于分布。

混悬型液体制剂一般配制方法有分散法与凝聚法。

1. *分散法*　将固体药物粉碎成微粒，再根据主药的性质混悬于分散介质中并加入适宜的稳定剂。亲水性药物可先干磨至一定的细度，加蒸馏水或高分子溶液研磨，水性溶液加液研磨时通常药物 1 份，加 0.4～0.6 份液体分散介质为宜；遇水膨胀的药物配制时不采用加液研磨；疏水性药物可加润湿剂或高分子溶液研磨，使药物颗粒润湿，在颗粒表面形成带电的吸附膜，最后加水性分散介质稀释至足量，混匀即得。

2. *凝聚法*　将离子或分子状态的药物借物理或化学方法在分散介质中聚集成新相。化学凝聚法是两种或两种以上的药物分别制成稀溶液，混合并急速搅拌，使产生化学反应，生成难溶性的药物微粒，再混悬于分散介质中制成混悬型液体制剂；物理凝聚法常采用改变溶剂的方法制备混悬型制剂，即将分子或离子状态分散的药物溶液加入另一不溶的分散介质中凝聚成混悬剂的方法。溶剂改变时的速度越剧烈，析出的沉淀越细，所以配制合剂时，常将酊剂、醑剂缓缓加到水中并快速搅拌，使制成的混悬剂细腻，微粒沉降缓慢。

混悬剂的成品包装后，在标签上注明“用时摇匀”。为安全起见，剧、毒药不应制成混悬剂。

三、实验内容

(一) 炉甘石洗剂的制备

用不同的稳定剂制备一系列炉甘石洗剂，比较其稳定性。

1. *处方*　如表 2-1 所示。

表 2-1　炉甘石洗剂处方

成　分	剂　量					
	1	2	3	4	5	6
炉甘石(g)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
氧化锌(g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
液化酚(g)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
甘油(g)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
西黄芪胶(g)	0.1					

续 表

成 分	剂 量					
	1	2	3	4	5	6
羧甲纤维素钠(g)		0.1				
聚山梨酯 80(g)			0.4			
三氯化铝(g)				0.024		
枸橼酸钠(g)					0.1	
蒸馏水加至(ml)	20	20	20	20	20	20

2. 制备

(1) 稳定剂的制备:

1) 称取西黄芪胶 0.1 g,加乙醇数滴润湿均匀,加蒸馏水 10 ml 于研钵中研成胶浆。

2) 称取羧甲纤维素钠(CMC - Na)0.1 g,加蒸馏水 15 ml,加热溶解而成胶浆。

3) 称取聚山梨酯 80(吐温- 80, Tween - 80)配成 10%的水溶液备用。

4) 称取三氯化铝配成 0.24%溶液,取用 10 ml。

5) 称取枸橼酸钠 0.1 g 加蒸馏水 10 ml 溶解,备用。

(2) 炉甘石洗剂的制备:称取过 100 目的炉甘石、氧化锌于研钵中,按各处方加入蒸馏水或稳定剂溶液研成糊状,再加液化酚、甘油研匀,最后加水至足量,研磨均匀即得 1～6 号处方的洗剂,6 号为对照管。

将以上 6 个处方的洗剂,分别倒入 6 个有刻度的量筒或试管中,塞住管口同时振摇相同次数,分别放置 10～120 min,记录各个时间的沉降体积(H_0 为初总高度,H 为放置后的沉淀高度),计算各个放置时间的沉降体积比,$F = H/H_0$,结果填表 2 - 4。

实验最后将试管倒置翻转(即±180°为 1 次),记录放置几小时后,使管底沉降物分散完全的翻转次数。

(3) 操作注意:

1) 各处方配制时注意同法操作,与第一次加液量及研磨力尽可能一致。

2) 比较管用刻度试管或量筒,尽可能大小粗细一致,记录高度单位为“ml”。

(二) 硫磺洗剂的制备

1. 处方　如表 2 - 2 所示。

表 2 - 2　硫磺洗剂处方

成 分	剂 量	成 分	剂 量
硫磺	1.5 g	羧甲基纤维素钠	0.1 g
甘油	5 ml	蒸馏水加至	50 ml
吐温- 80	0.15 g		

2. 制法 将硫磺置研钵中，先加入吐温-80研磨，再加入羧甲基纤维素钠、甘油研细，最后加入蒸馏水，随加随研，到全量即得。

(三) 磺胺嘧啶合剂的制备

1. 处方 如表2-3所示。

表2-3 磺胺嘧啶的处方

成 分	剂 量	成 分	剂 量
磺胺嘧啶	2.5 g	尼泊金乙酯溶液(5%)	0.5 ml
单糖浆	10.0 ml	蒸馏水加至	50.0 ml
羧甲基纤维素钠	0.75 g		

2. 制法 取羧甲纤维素钠加蒸馏水约20 ml加热溶解成胶浆。另将磺胺嘧啶在研钵中研细，并将单糖浆、羧甲基纤维素钠胶浆分次加入研钵与磺胺嘧啶研匀；再加入适量蒸馏水，随加随研转移到量杯内，滴入尼泊金乙酯溶液，搅拌，最后加蒸馏水至全量。

四、实验结果

(一) 亲水药物与疏水药物

请记录实验结果

1. 亲水药物
2. 疏水药物

(二) 炉甘石洗剂

(1) 制备炉甘石洗剂，比较不同稳定剂的作用，将实验结果填入表2-4。

表2-4 沉降体积比与时间的关系

沉降时间(min)	沉降体积(ml)	沉降体积比	处方编号 1	2	3	4	5	6
0	H_0							
10	H							
		F						
30	H							
		F						
60	H							
		F						

续 表

沉降时间(min)	沉降体积(ml)	沉降体积比	处方编号 1	2	3	4	5	6
90	H							
		F						
120	H							
		F						
沉降物再分散翻转次数								

(2) 根据表 2-4 数据,以 H/H_0 沉降体积比 F 为纵坐标,时间为横坐标,绘出炉甘石洗剂各处方的沉降曲线,得出结论。

五、思考题

1. 分析炉甘石洗剂与硫磺洗剂制备方法上有何不同?为什么?
2. 分析在实验中加入絮凝剂与反絮凝剂的意义。
3. 如何评价混悬剂的物理稳定性?

实验三

乳浊型液体药剂的制备及乳化剂所需 HLB 值的测定

一、目的要求

1. 掌握乳浊型液体药剂的一般制备方法。
2. 掌握常用乳剂类型的鉴别方法。
3. 测定液状石蜡所需 HLB 值。

二、实验指导

乳浊液(或称乳剂)是两种互不相溶的液体所组成的非均相分散体系,其中一种液体以小滴的形式分散在另一种液体之中,形成油包水(W/O)型或水包油(O/W)型乳剂。乳剂的分散相液滴直径一般在 0.1～100 μm 范围,由于表面积大,表面自由能大,因而具有热力学不稳定性。为了使被分散的液滴稳定存在,通常加入一种能降低油水界面张力的乳化剂,并通过外力搅拌才能制得比较稳定的乳剂。小量制备可在乳钵中用手研磨或在瓶中振摇制得,大量生产则用搅拌器或乳匀机制备。制得乳剂的类型,一般可用稀释法或染色镜检法鉴别。

乳化剂的种类很多,早期选择乳化剂的方法多凭经验。Griffin 和 Davies 提出寻找混合乳化剂的 HLB 值和测定被乳化的油所需 HLB 值的方法来选择乳化剂。这种方法是基于每一种乳化剂都具有一定的 HLB 值,而每一种被乳化的油又都有一个所需 HLB 值,当选用的乳化剂的 HLB 值符合油所需的 HLB 值时,就可制得较稳定的乳剂。但是,单个乳化剂所具有的 HLB 值不一定恰好与被乳化的油所需的 HLB 值相适应,所以常常将两种不同 HLB 值的乳化剂混合使用,以获得最适的 HLB 值。混合乳化剂的 HLB 值可按下式计算(该式仅限于非离子表面活性剂使用):

$$HLB(\text{混合}) = \frac{HLB_a \times W_a + HLB_b \times W_b}{W_a + W_b}$$

式中 a、b 分别为两个已知 HLB 值的单个乳化剂,W_a、W_b 分别为两种乳化剂的重量。

本实验测定液状石蜡所需 HLB 值的方法是将两种已知 HLB 值的单一乳化剂，按上式以不同重量比例配算成具有一系列 HLB 值的混合乳化剂，然后用来制备一系列乳剂，在室温条件或采用加速试验方法（如离心法）观察制成乳剂的乳析速度。稳定性“最佳”的乳剂所用乳化剂 HLB 值即为乳化剂所需的 HLB 值。在药剂制备中，常用乳化剂的 HLB 值一般在 3～16 范围，其中 HLB 值 3～8 为 W/O 型乳化剂，8～16 为 O/W 型乳化剂。

三、实验内容

（一）乳剂的制备

1. *液状石蜡乳（干胶法）*

（1）处方：如表 3－1 所示。

表 3－1　液状石蜡乳处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
西黄芪胶	1 g	尼泊金乙酯	0.03 g
阿拉伯胶	1 g	蒸馏水加至	40 ml
液状石蜡	12.5 g		

（2）制法：将西黄芪胶粉与阿拉伯胶粉置于干燥乳钵中，加入液状石蜡略研，使胶粉分散，一次加入水 8 ml，迅速研磨制成初乳，再加水，边加边搅拌，至足量，最后滴加尼泊金乙酯醇溶液，研匀即得。

（3）用途与用法：缓泻剂。口服每次 10～30 ml，睡前服用。

2. *石灰搽剂*

（1）处方：如表 3－2 所示。

表 3－2　石灰搽剂处方

成　分	剂　量
氢氧化钙溶液	10 ml
麻油	10 ml

（2）制法：量取氢氧化钙饱和水溶液 10 ml 和麻油 10 ml，置投药瓶中，加盖振摇至乳剂生成。

（3）用途与用法：外用。用于烫伤。

3. *乳剂类型的鉴别*

（1）稀释法：取试管 2 支，分别加入液状石蜡和石灰搽剂各 1 ml，再加入蒸馏水

约 5 ml，振摇翻倒数次，观察是否能均匀混合，并根据试验结果判断上述 2 种乳剂类型。

(2) 染色镜检法：将液状石蜡乳和石灰搽剂分别涂在载玻片上，并各用油溶性染料斯加来特红及水溶性染料亚甲蓝染色，在显微镜下观察，根据观察结果判断乳剂的类型。

(二) 液状石蜡所需 HLB 值的测定

用 Tween－80(HLB＝15.0)及 Span－80(HLB＝4.3)配成 HLB 值为 6.0、8.0、10.0、12.0 及 14.0 的 5 种混合乳化剂各 5 g，计算各单个乳化剂的用量，填入表 3－3。

表 3－3 混合乳化剂组成

乳化剂	HLB				
	6.0	8.0	10.0	12.0	14.0
Tween－80					
Span－80					

取 5 支 25 ml 干燥有塞量筒，各加入 6 ml 液状石蜡，再分别加入上述不同 HLB 值的混合乳化剂 0.5 ml，剧烈振摇 10 s，然后加蒸馏水 2 ml 振摇 20 次，最后沿管壁慢慢加入蒸馏水使全量成 20 ml，振摇 30 次即成乳剂。经放置 5、10、30、60 min 后，分别观察并记录各乳剂分层毫升数。

四、实验结果

(1) 液状石蜡所需 HLB 值的测定，5 支具塞刻度试管经振摇后放置不同时间，观察并记录各乳剂的分层毫升数，填于表 3－4。

表 3－4 各乳化剂放置后分层毫升数

观　察	HLB				
	6.0	8.0	10.0	12.0	14.0
5 min 后					
10 min 后					
30 min 后					
60 min 后					

(2) 根据以上观察结果，液状石蜡所需 HLB 值为________，所成乳剂属型________。

五、思考题

1. 如何鉴别乳剂类型？

2. 所制备的液状石蜡乳和石灰搽剂两处方中，分别以何物为乳化剂？成品为何种类型的乳剂？

3. 液状石蜡所需 HLB 值的测定中乳化剂 HLB 值间隔较大，若要更准确地测得液状石蜡所需 HLB 值，应如何进一步设计实验？

知识拓展　　氢氧化钙溶液的配置

1. *处方*　如表 3－5 所示。

表 3－5　氢氧化钙溶液的处方

成　分	剂　量
氢氧化钙	3 g
蒸馏水	1 000 ml

2. *制法*　取氢氧化钙，置玻璃瓶内，加冷蒸馏水 1 000 ml，密塞摇匀，时时剧烈振摇，放置 1 h，即得。用时，可倾取上层澄明液应用。未溶解部分不适宜供第二次配制溶液用。

本品须新鲜配制，露置空气中，即吸收 CO_2，生成 $CaCO_3$，浮在上面。

实验四

维生素C(抗坏血酸)注射剂的制备及稳定性影响因素考察

一、实验目的

1. 掌握注射剂生产的工艺过程和操作要点。

2. 熟悉注射剂成品检查的标准和方法。

3. 通过实验了解影响维生素C水溶液稳定性的因素，初步掌握试验药物在溶液状态的稳定性的基本方法。

4. 掌握增加易氧化药物注射液稳定性的常用方法。

二、实验指导

注射剂是指将药物制成供注入体内的灭菌溶液、乳状液和混悬液以及供临用前配成溶液或混悬液的灭菌粉末。由于注射液是直接注入体内，且吸收快，起效快，因此，对注射剂的生产和质量要求极其严格，以保证用药安全、有效。

注射剂工业化生产的一般流程如图4-1所示。

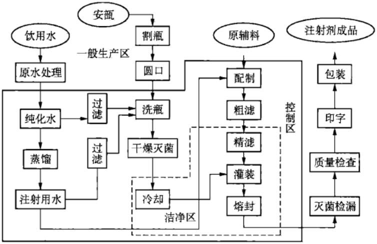
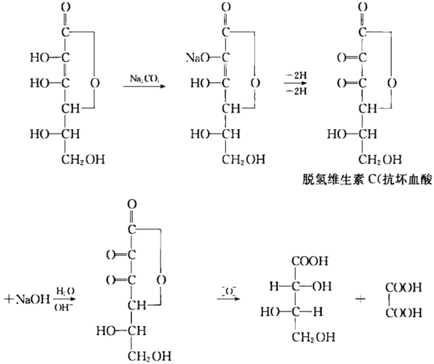


图4-1 注射剂工业化生产的一般流程

对注射剂的基本要求是无菌、无热原、含量合格、pH 合格、澄明度合格、稳定无毒性、等渗等。为了达到上述要求，在制备时必须严格遵守注射剂生产的操作规程以及厂房要求，严格控制产品质量。

维生素 C 分子结构中存在着烯醇基，所以其水溶液很不稳定，极易氧化分解。溶液的 pH、重金属离子、光线、溶液中及液面上的氧气、温度等因素均可加速其氧化。维生素 C 的氧化降解过程如下：



脱氢维生素 C(抗坏血酸)

2,3-二酮基古罗酸钠（黄色）　L-丁糖酸　草酸

本实验首先制备维生素注射液，进一步观察溶液 pH、重金属离子以及氧的存在对维生素 C 注射液稳定性的影响。在此基础上，拟定维生素 C 注射液的稳定处方及制备工艺。

三、实验内容

（一）维生素 C 注射剂的制备

1. 处方　如表 4-1 所示。

表4-1 维生素C注射剂的处方

成 分	剂 量	成 分	剂 量
维生素C	5.2 g	依地酸二钠	0.005 g
碳酸氢钠	2.4 g	注射用水	加至200 ml
焦亚硫酸钠	0.2 g		

2. 操作

(1) 空安瓿的处理：

1) 切割与圆口：手工采用安瓿切割器切割。按规定长度调节砂轮和挡板之间距离，并加以固定。将检验合格的安瓿颈部置于锋利的砂轮上割一细痕，随手将颈部采用半拉半撤的用力方法折断颈丝，将瓶口向下，轻拍瓶底使玻屑掉出，再用大火焰圆口。

2) 洗涤与干燥：先将安瓿中灌入常水甩洗2次，再灌入蒸馏水甩洗2次。如果安瓿清洁程度差，可用0.1%盐酸灌入安瓿，100℃，30 min热处理后再洗涤。洗净的安瓿倒放在烧杯内，120～140℃烘干备用。

(2) 其他用具的洗涤：垂熔玻璃漏斗、灌注器等玻璃用具用重铬酸钾洗液浸泡15 min以上用常水反复冲洗至不显酸性，再用蒸馏水冲洗2～3次，注射用水冲洗1次。

乳胶管先用常水揉洗再用0.5%～1%氢氧化钠溶液煮沸30 min，洗去碱液，再用0.5%～1%盐酸煮沸30 min，洗去酸液、蒸馏水洗至中性再用注射用水煮沸即可。

(3) 药液的配制：取处方配制量80%的注射用水，通入氮气(2～3 min)使其饱和，加入依地酸二钠溶解，加维生素C使溶解，分次缓慢加入碳酸氢钠，并不断搅拌至无气泡产生，待完全溶解后，加焦亚硫酸钠溶解，调节药液pH值至5.8～6.2，最后加用氮气饱和的注射用水至足量，药液用垂熔玻璃漏斗过滤。

(4) 灌封：按药典规定调节灌注器装量，以保证注射用量不少于标示量2 ml，调节好封口仪的火焰，然后将药液灌装于2 ml安瓿中，安瓿液面上通入氮气，随灌随封口。

(5) 灭菌与检漏：封好口的安瓿，用100℃流通蒸汽灭菌15 min，灭菌完毕立即将安瓿放入1%亚甲蓝溶液中，挑出药液被染色的安瓿，其余安瓿擦干，供质量检查用。

(6) 质量检查：按中国药典规定的项目与指标进行检查，应全部符合要求。将检漏与澄明度检查结果记录记入表4-2。

表4-2 维生素C注射液检漏与澄明度检查结果

检查总支数	不合格支数						合格支数	合格率
	漏气	玻屑	纤维	白点	焦头	总数		

(二) 影响维生素C注射液稳定性的因素考察

1. 维生素C注射液的处方　如表4-3所示。

表4-3　维生素C注射液的处方

成　分	剂　量
维生素C	10 g
无水碳酸钠	3.1 g
注射用水	加至200 ml

2. 配制方法

(1) 将注射用水煮沸,放冷后备用。

(2) 用约20 ml注射用水将无水碳酸钠溶解。

(3) 容器内放入占总体积约75%的注射用水,加入维生素C,搅拌使溶解。将碳酸钠溶液缓缓加至维生素C溶液中,测pH为5.8～6.2,最后加注射用水至处方规定量。

(4) 用3号垂熔玻璃漏斗过滤上述溶液,逐个分装于7只50 ml洗净并编号的干燥三角烧瓶内。

(5) 按表4-3规定条件分别在上述各瓶内加入附加物或按下表所述条件操作,然后用注射器将各瓶溶液灌装于2 ml安瓿内,每次装量高度尽量一致,灌装后立即熔封或通 N_2 后熔封。

表4-3　影响维生素C注射液稳定性的因素考察

溶液编号	附加剂及制备条件	结果 未灭菌样品色泽	观察 灭菌样品色泽
A	$CuSO_4$ (1×10^{-6} mol/L)		
B	EDTA-2Na(0.05%)+$CuSO_4$ (1×10^{-6} mol/L)		
C	NaOH调pH至8.0		
D	抗氧剂0.2%		
E	溶液通 N_2,灌封前通 N_2 熔封		
F	抗氧剂0.2%+灌封前通 N_2 熔封		
G	不作任何处理		

按上述条件分装于安瓿内的维生素C溶液除每种条件取出2支安瓿外,其余全部置水中煮沸30 min灭菌,灭菌后立即置冷水中,剔除漏气者。

四、实验结果观察

(1) 各编号维生素 C 溶液按规定条件操作后立即观察溶液有无色泽变化并记录。

(2) 煮沸灭菌 30 min 后，观察各维生素 C 溶液的色泽变化，并以下列符号记录："●" 未变色；"＋"浅黄色；"＋＋"黄色较深；"＋＋＋"黄色最深。

(3) 根据实验结果，说明维生素 C 的稳定性与哪些因素有关。试述制备一个稳定的维生素 C 注射液应采取哪些措施，请拟定一个合理的处方及制备工艺。

五、思考题

如果要更深入了解维生素 C 的稳定性问题，你认为还需要进一步做哪些实验，解决哪些问题？

实验五

硬胶囊剂的制备

一、实验目的

1. 掌握硬胶囊剂制备的一般工艺过程及用胶囊板用手工填充胶囊的方法。
2. 掌握胶囊剂的质量要求及检查方法。

二、实验指导

硬胶囊剂(hard capsules)系将一定量的药物(或药材提取物)或加适宜的辅料制成均匀的粉末或颗粒,填装于空心硬胶囊中而制成。

硬胶囊剂的制备工艺为:①物料的处理和填充:药物的填充形式包括粉末、颗粒、微丸等,填充方法有手工填充和机械灌装两种。硬胶囊剂制备的关键在于药物的填充,以保障药物剂量均匀,装量差异合乎要求。药物的流动性是影响填充均匀性的主要因素,对于流动性差的药物,需加入适宜辅料或制成颗粒以增加流动性,减少分层。②胶囊规格的选择与套合:空胶囊共有 8 种规格,常用的为 0～5 号,一般先测定待填充物料的堆密度,然后按药物规定剂量所占容积选择最小空胶囊,填充后,即可套合胶囊帽。

硬胶囊剂少量制备时,一般选用胶囊板用手工填充(图 5-1),大生产时则采用胶囊填充机进行机械灌装(图 5-2)。

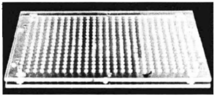


图 5-1　胶囊填充板图

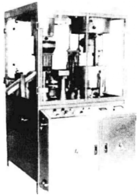


图 5-2　胶囊填充机

制成的硬胶囊需按照药典规定的胶囊剂质量标准进行检查。检查的项目，除胶囊外观应整洁，不得有黏结、变形或破裂现象外，必须检查装量差异和崩解时限。有的胶囊剂药典还规定检查溶出度，并明确凡检查溶出度的胶囊剂，不再检查崩解时限。溶出度、崩解时限和装量差异检查见《中国药典》(2010版)二部附录。

三、实验内容

(一) 速效感冒胶囊

1. 处方(100粒) 如表5-1所示。

表5-1 速效感冒胶囊的处方

成 分	剂 量	成 分	剂 量
对乙酰氨基酚	30 g	维生素C	10 g
胆汁粉	10 g	咖啡因	0.3 g
氯苯那敏(扑尔敏)	0.3 g	10%淀粉浆	适量
食用色素	适量		

2. 制备

(1) 取上述各药物，分别粉碎，过80目筛。

(2) 将10%淀粉浆分为A、B、C 3份，A加入少量食用胭脂红制成红糊，B加入少量食用桔黄制成黄糊，C不加色素为白糊。

(3) 将对乙酰氨基酚分成3份：一份与氯苯那敏混匀后加入红糊；一份与胆汁粉、维生素C混匀后加入黄糊；一份与咖啡因混匀后加入白糊。分别制成软材后，过14目筛制粒，于70℃干燥至水分3%以下。

(4) 将上述3种颜色的颗粒混合均匀后，填入空胶囊中，即得。

(二) 双氯芬酸钠胶囊

1. 处方(100粒) 如表5-2所示。

表5-2 双氯芬酸钠胶囊的处方

成 分	剂 量
双氯芬酸钠	5 g
淀粉	25 g
10%淀粉浆	适量

2. 制备

(1) 颗粒的制备:将双氯芬酸钠研磨,过 80 目筛,与淀粉混匀,加 10%淀粉浆制软材,过 20 目筛制湿颗粒,将湿颗粒于 60～70℃烘干,干颗粒用 20 目筛整粒,即得。

(2) 硬胶囊的填充:采用有机玻璃制成的胶囊板(1 号胶囊)填充。板分上下两层,上层有数百孔洞。先将囊帽、囊身分开,囊身插入胶囊板孔洞中,调节上下层距离,使胶囊口与板面相平。将颗粒铺于板面,轻轻振动胶囊板,使颗粒填充均匀。填满每个胶囊后,将板面多余颗粒扫除,顶起囊身,套合囊帽,取出胶囊,即得。

3. 质量检查与评定

(1) 外观:表面光滑、整洁,不得粘连、变形和破裂,无异臭。

(2) 装量差异检查:符合表 5-3 规定。

表 5-3 硬胶囊剂装量差异规定

平均装量	装量差异限度
0.3 g 以下	±10%
0.3 g 及 0.3 g 以上	±7.5%

检查方法:取供试品 20 粒,分别精密称定重量后,倾出内容物(不能损坏囊壳),硬胶囊壳用小刷或其他适宜的用具(如棉签等)拭净,再分别精密称定囊壳重量,求得每粒内容物装量与平均装量。每粒装量与平均装量相比较,超出装量差异限度的不得多于 2 粒,并不得有 1 粒超出限度 1 倍。

(3) 崩解时限:崩解系指口服固体制剂在规定条件下全部崩解溶散或成碎粒,除不溶性包衣材料或破碎的胶囊壳外,应通过筛网。如有少量不能通过筛网,但已软化或已轻质上浮且无硬心者,可作符合规定论。根据《中国药典》(2010 版)规定,硬胶囊剂的崩解时限为 30 min。

检查方法:将吊篮通过上端的不锈钢轴悬挂于金属支架上,浸入 1 000 ml 烧杯中,并调节吊篮位置使其下降时筛网距烧杯底部 25 mm,烧杯内盛有温度为(37±1)℃的水,调节水位高度使吊篮上升时筛网在水面下 15 mm 处。

除另有规定外,取供试品 6 粒,照崩解时限项下方法检查(如胶囊漂浮于液面,可加挡板),各粒均应在 30 min 内全部崩解并通过筛网(囊壳碎片除外),如有 1 粒不能完全崩解,应另取 6 粒复试,均应符合规定。

四、实验结果

将实验结果填入表 5-4 中。

表5－4　双氯芬酸钠胶囊质量检查结果

	外观	平均装量(g)	装量差异	崩解时限(min)
双氯芬酸钠胶囊				

五、思考题

1. 胶囊剂有哪两类？各有何不同？分别适用于哪些药物？
2. 胶囊剂与片剂相比，有何特点？

实验六 片剂的制备与质量检查

一、实验目的

1. 通过吲哚美辛片的制备，掌握湿法制粒压片的一般工艺。
2. 掌握单冲压片机的使用方法及片剂质量的检查方法。

二、实验指导

片剂是医疗中应用最广泛的剂型之一，具有剂量准确、质量稳定、服用方便、成本低等优点。片剂的制备方法有制颗粒压片、结晶直接压片和粉末直接压片等。制颗粒的方法又分为干法和湿法。现将常用的湿法制粒压片的工艺介绍如下。

1. 湿法制粒压片的工艺流程　如下所示：

主药 + 辅料（填充剂或吸收剂、崩解剂）—混合均匀→混合辅料—加润湿剂或黏合剂→软材—过筛→湿颗粒

—干燥→干颗粒（测定含量、水分）—整粒→—加润滑剂、外加崩解剂→压片

整个流程中各工序都直接影响片剂的质量。主药和辅料首先必须符合规格要求，特别是主药为难溶性药物时，必须有足够的细度，以保证与辅料混匀及溶出度符合要求。主药与辅料是否充分混合均匀与操作方法也有关。若药物量小，与辅料量相差悬殊时，用递加稀释法（也称等量递增法、逐级稀释法、配研法），混合，一般可混合得较均匀，但其含量波动仍然较大，而用溶剂分散法，即将量小的药物先溶于适宜的溶剂中，再与其他成分混合，往往可以混合得很均匀，含量波动很小。

注解：递加稀释法是指将量大的药物先研细，然后取出一部分与量小药物约等量混合研匀，如此倍量增加量大的药物直至全部混匀。

2. 制备　湿法制粒压片时，颗粒的制备是制片的关键。欲制好颗粒，首先必须根据主药的性质选好黏合剂或润湿剂，制软材时要控制黏合剂或润湿剂的用量，使之“握之成团，轻压即散”并握后掌上不黏粉为度。过筛制得的颗粒一般要求较完整，可有一部分小颗粒。如果颗粒中含细粉过多，说明黏合剂用量太少；若呈现条状，则说明黏合剂用量太多，这两种情况制出的颗粒烘干后，往往出现太松或太硬，

都不能符合压片的颗粒要求，从而不能制好片剂。

颗粒大小根据片剂大小由筛网孔径来控制，一般大片(0.3～0.5 g)选用14～16目，小片(0.3 g以下)选用18～20目筛制粒。颗粒一般细而圆整。

3. 干燥、整粒过程　将已制备好的湿粒应尽快通风干燥，温度控制在60℃。注意颗粒不要铺得太厚，以免干燥时间过长，药物易被破坏。干燥后的颗粒常粘连结团，需再进行过筛整粒。整粒筛目孔与制粒时相同或略小。整粒后加入润滑剂混合均匀，计算片重后压片。

片重的计算：主要以测定颗粒的药物含量计算片重，公式如下：

$$片重 = \frac{每片应含主药量}{干颗粒中主药百分含量测得值}$$

4. 冲模直径的选择　一般片重为0.5 g左右的片剂，选用ϕ12 mm冲模；0.4 g左右，选用ϕ10 mm冲模；0.3 g左右，选用ϕ8 mm冲模；0.1～0.2 g，选用ϕ6 mm冲模；0.1 g以下，选用ϕ5～5.5 mm冲模。根据药物密度不同，再进行适当调整。

制成的片剂需要按照药典规定的片剂质量标准进行检查。检查的项目，除片剂外观应完整光洁、色泽均匀，且有适当的硬度外，必须检查重量差异和崩解时限。有的片剂药典还规定检查溶出度和含量均匀度，并明确凡检查溶出度的片剂，不再检查崩解时限；凡检查含量均匀度的片剂，不再检查重量差异。溶出度检测方法参见"实验七　吲哚美辛片的溶出度测定"。片剂重量差异、崩解时限和含量均匀度检查见《中国药典》(2010版)二部附录ⅠA。

三、实验内容

(一) 吲哚美辛片的制备

1. 处方(100片量)　如表6-1所示。

表6-1　吲哚美辛片的处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
吲哚美辛	2.5 g	硬脂酸镁	0.05 g
乳糖	5.3 g	5%PVP乙醇溶液	适量
羧甲基淀粉钠	0.15 g		

2. 操作　将吲哚美辛、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加稀释法混合均匀，以5% PVP乙醇溶液适量作黏合剂制成软材，过20目筛制粒，60～80℃干燥，整粒，加硬脂酸镁混匀，以ϕ5.5 mm冲模压片。

3. 操作注意　本片剂药物含量小，在与辅料混合时，宜采用等量递加稀释法混

合均匀加润湿剂时，宜分次加，边加边搅拌，但速度要快，以免乙醇分散不匀，造成局部软材过松或过粘。

4. *质量检查与评定* 本实验测定片重差异、硬度、崩解度和溶出度试验。请按以下要求操作并将实验结果填入表 6-2 中。片重差异计算公式如下：

$$片重差异(\pm\%) = \frac{单片重 - 平均片重}{平均片重} \times 100\%$$

(1) 取药片 20 片，精密称定总重量，求得平均片重后，再分别精密称定各片的重量。将每片重量与平均片重相比较，超出重量差异限度的药片不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度的 1 倍。中国药典规定，0.3 g 以下的药片的重量差异限度≤±7.5%；0.3 g 或 0.3 g 以上者为≤±5%。本片按限度≤±7.5%评定。

(2) 崩解时间：取药片 6 片，分别置于吊篮的玻璃管中，每管各加 1 片，吊篮浸入盛有(37±1)℃水的 1 000 ml 烧杯中，开动马达按一定的频率和幅度往复运动（每分钟 30～32 次）从片剂置于玻璃管时开始计时，至片剂全部崩解成碎片并全部通过管底筛网止，该时间即为该片剂的崩解时间，应符合中国药典规定期解时限。如有 1 片崩解不全，应另取 6 片复试，均应符合规定。

(3) 硬度试验：应用片剂四用测定仪进行测定。特药片垂直固定在两横杆之间，其中的活动横杆借助弹簧沿水平方向对片剂径向加压，当片剂破碎时，活动横杆的弹簧停止加压。仪器刻度标尺上所指示的压力即为硬度。测 3～6 片，取平均值。

(4) 溶出度试验：取本品按溶出度测定法操作（参见实验七 吲哚美辛片的溶出度测定）。

（二）单冲压片机的结构和使用

1. *单冲压片机* 单冲压片机的结构简单，操作方便，为目前药房、药厂试制室等，小生产和试制工作中常用的设备。其最大的压力为 1 500 kg(1.5 吨)，产量为 80～100 片/分，一般为电动、手摇两用。

单冲压片机结构的主要部件为冲模（包括上冲、下冲和模圈）、冲模平台、饲料靴、加料斗、出片调节器、片重调节器和压力调节器（图 6-1）这是在压片机装、拆过程和使用过程必须熟悉的部件。

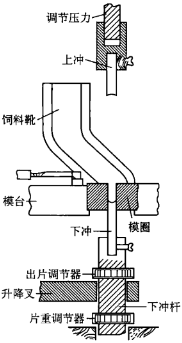


图 6-1 单冲压片机的主要结构

(1) 单冲压片机的使用方法：组装次序为下冲→冲模平台→上冲→饲料靴→加料斗，即自下而上的

原则。调节次序为出片调节器→片重调节器→压力调节器。拆卸次序为加料斗→饲料靴→上冲→冲模平台→下冲，即自上而下的原则。具体步骤如下：

1）先装好下冲，旋紧固定螺丝。旋转下调节器（片重调节器）使下冲处在较低部位。

2）将模圈装入冲模平台，旋紧其固定螺丝，然后小心地将平台装在机座上，注意不碰撞下冲头，以免冲头卷边。稍稍旋紧平台固定螺丝。

3）装好上冲，旋紧锥形螺纹的螺丝。转动压力调节器使上冲处于压力低的部位，小心慢慢地用手转动压片机的转轮，使上冲头慢慢地下降，至模圈口上方少许处停止，仔细观察上冲头是否正好在模圈的中心部位，如不在中心部位，谨慎地松开平台固定螺丝，轻轻敲打平面，使其移动至上冲头恰在模孔的中心位置，转动转轮使上冲进入模孔，旋紧固定螺丝。再转动转轮，上冲在模孔中进出必须灵活无碰撞和硬擦现象为合格。

4）装好饲料靴及加料斗，再次转动转轮次数，若无异常现象，则组装正确。

5）调整出片调节器。转动出片凸轮，使下冲上升到冲头的平面与冲模平板齐平。

6）调节片重调节器。可根据片重的需要，旋转片重调节器。先称取一个片重的颗粒进行初调。调整时注意勿使出片调节器转动，调整后仍需将固定板压紧。

7）调整压力调节器。根据片剂松紧度的要求，转动上冲，向右旋转减低压力，向左旋转增加压力。调整后将六角螺母扳紧。所需压力的大小，以压出的片剂硬度合格为准，一般以手稍用力能摇动转轮为宜。

8）加上颗粒，用手摇动转轮，试压数片，称其平均片重，调节片重调节器，使压出的片重与应压片重相等，同时再次调节压力调节器，使压出的片剂硬度符合要求。一切顺利后，用电动机带动试压，检查片重、崩解时间，达到要求后，正式开车。压片过程中经常观察和检查片重等，发现异常时，应立即停车进行调整。

9）压片完毕，拆下冲模、擦净、涂牛油或浸于液状石蜡中保存。

（2）使用单冲压片机注意事项：

1）接上电源时注意旋转方向，是否与转轮箭头方向一致，切勿倒转，否则将会损害机件。

2）压片时不可用手在机台上收集药片，以免压伤。

3）机器负荷过大，卡住不能转动时，应立即停车，找出原因。如果是压力调得太大所致，应降低压力，卸去负荷切勿使用强力转动手轮，以免损坏机器。

四、实验结果

将实验结果填入表 6－2。

表6-2 吲哚美辛片质量检查结果

	平均片重(g)	片重差异(%)	硬度(kg)	崩解时限(分)
吲哚美辛片				

五、思考题

1. 试分析吲哚美辛片处方中各辅料成分的作用。
2. 中国药典规定片剂的质量检查项目有哪些?

实验七
片剂的溶出度和溶出速度的测定

一、实验目的

1. 掌握片剂等固体制剂溶出度和溶出速度测定的方法、溶出度曲线的绘制与溶出参数的求取。

2. 熟悉溶出度仪的使用方法。

二、实验指导

片剂或胶囊剂等固体制剂服用后，在胃肠道中要经过崩解和溶解两个过程，然后透过生物膜吸收。对于难溶性药物[溶解度小于 0.1%～1%(mg/ml)]其体内吸收受溶出速度的限制，即溶解是吸收的限速过程。崩解虽然是药物溶出的前提，但崩解后药物的颗粒受黏合剂等辅料的影响，药物的溶出速度仍然会呈现显著的不同。因此，测定崩解时间不能作为难溶性药物溶出的间接指标，也即不能作为判断难溶性药物固体制剂的吸收指标，由于溶出速度对药物的吸收起着决定性的影响，因此常以测定药物溶出速度来作为间接控制生物有效性的指标。本实验测定吲哚美辛片的溶出度和溶出速度。

溶出度系指药物从片剂或胶囊剂等固体制剂在规定溶剂中溶出的速度和程度。但在实际应用中溶出度仅指一定时间内药物溶出的程度，一般为标示量的百分率。溶出速度则是指按各个时间点测得的溶出量的数据，进行计算而得的各个时间点的单位时间的溶出量，它们之间存在一定的规律。有符合于零级、一级或 Hiquchi 方程等不同的溶出规律。

测定片剂溶出速度的方法，药典规定有转篮法和桨法，并规定有它们的仪器装置。装置的主要结构由 6 个圆底烧杯为容器以及转篮或搅拌桨组成的溶出度仪。

转篮法溶出度的测定方法为：除另有规定外，量取经脱气处理的溶剂 900 ml，注入每个操作容器内，加温，使溶剂温度保持在(37±0.5)℃，调整转速使稳定。取供试品 6 片(个)，分别投入 6 个转篮内，将转篮降入容器中，立即开始计时，除另有规定外，至 45 min 时，在规定取样点吸取溶液适量，立即经 0.8 μm 滤膜过滤。自取样至过滤在 30 s 内完成。取滤液，照各该药品项下规定的方法测定，算出每片(个)溶

出量。又规定结果判断为:6 片(个)中每片(个)的溶出量,按标示含量计算,均应不低于规定限度(Q),除另有规定外,限度(Q)为标示含量的 70%。如 6 片(个)中仅有 1～2 片(个)低于规定限度,但不低于 Q－10%,且其平均溶出量不低于规定限度时,仍可判为符合规定。如 6 片(个)有 1 片低于 Q－10%,应取 6 片(个)复试;初复试的 12 片(个),仅有 1～2 片(个)低于 Q－10%,且其平均溶出量不低于规定限度时,仍可判为符合规定。每一转篮中供试品的取用量如为 2 片(个),或 2 片(个)以上时,算出每片(个)的溶出量,均不得低于规定限度(Q);不再复试。

桨法测定的方法和结果判断与转篮法相同。唯用于胶囊剂测定时,如胶囊剂上浮,可用一小段腐蚀的金属线轻绕于胶囊外壳,再分别投入 6 个操作容器内进行测定。对可以通过转篮筛网而沉降至溶出槽底部解聚的颗粒或混悬液的溶出度测定则不宜用转篮法,因其搅拌局限,影响溶出速度。此类情况,宜用桨法测定。

在溶出度测定的研究中,溶出介质的选择必须保证药物在一定量 37℃的介质中能溶出的量为该药物溶解度的 6～8 倍以上,即为符合溶出度测定的漏槽条件。

溶出度的测定,同上测定条件外,间隔一定的时间取样,测定药物的含量,处理数据,绘制药物溶出比百分率曲线,并可进一步处理数据。如以 Weibull 分布进行处理时,可在 Weibull 概率纸上作图,求取相应的参数(T_{50}、Td、m)。

三、实验内容

以吲哚美辛药物制备标准曲线。用转篮法测定吲哚美辛片的溶出度和溶出速度。测定溶出速度时,在规定介质中测得各时间点的溶出量后进行数据处理,即在 Weibull 概率纸上作分布图,从而求取溶出参数 T_{50}、Td 和 m。

1. 操作　吲哚美辛药物制备标准曲线的制作:以分析天平精密称取吲哚美辛约 15 mg,于 250 ml 量瓶中加入 37℃ pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液 200 ml,在旋涡搅拌器上振荡使其溶解。冷至室温,再用 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液定溶。

精密吸取上述溶液,分别稀释成 5、10、20、30、40、50、60 μg/ml,以分光光度计于 320±2 nm 的波长处测定吸收度值。数据经回归处理得回归方程。

2. 吲哚美辛片的溶出速度测定

(1) 调节溶出度仪水浴温度为(37±0.5)℃,恒温。准确量取 1 000 ml pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液为溶出介质,倒入测定仪的烧杯中于恒温水浴中预热至 37℃,保温,待测定用。另外用烧杯盛装 200 ml pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液于 37℃恒温水浴中保温,作补充介质用。

(2) 转篮使用转速为 100 r/min。

(3) 取样品 6 片,分别精密称定,装入 6 个转篮中,介质接触到片剂后立即启动电机,同时开始计时。

(4) 按表 7－1 中间隔时间,每次用有滤头的吸管取溶出液 6～8 ml(取样点应在

水深 2 cm 处，每次固定取样点）同时补入介质 6～8 ml。

（5）取出的溶出液在紫外分光光度计于 320±2 nm 的波长处测定吸收度值。

（6）将上述测得的吸收值代入标准曲线的回归方程，计算溶出药物浓度 $C_{测}$(mg/ml)，也可按 $C_{19}H_{16}CLNO_4$ 的吸收系数($E_{1cm}^{1\%}$)为 193 计算而得，填于表 7－1 中。限度为不低于标示量的 70％，应符合规定。

3. 操作注意

（1）标准曲线的制订，精确与否影响到整个实验结果是否准确。标准曲线回归方程的相关系数的精确性，宜在小数点后三位“9”数以上。

（2）在样品溶出的试验中，转篮必须垂直，转速要稳定、一致。取样点、时间和量都要精确、一致、要控制过滤速度，用 0.8 μm 孔径的微孔滤膜过滤时需在 30 s 内完成。

四、实验结果与讨论

（一）溶出速度试验

1. 溶出速度试验的溶出百分率的计算

每个药片在 6 个不同取样时间所测得 A 值用标准曲线回归方程计算或用 $E_{1cm}^{1\%}=193$ 计算，计算结果填入表 7－1 中。即可填入 6 个不同取样时间测得的平均值与标准差。

表 7－1　吲哚美辛片的溶出速度测定数据

指　标	取样时间(min)					
	5	10	15	25	35	45
吸收度(A)						
$C_{测}$(mg/ml)						
溶出率(％)						

溶出量计算公式如下：

$$溶出量(\%,\ g/ml)=\frac{C_{测}(mg/ml)\times 介质总量\times 10^{-3}}{片重\times 百分含量}\times 100\%$$

2. 绘制溶出曲线　以溶出百分率为纵坐标，以溶出时间为横坐标，在坐标纸上作图，可得溶出曲线。

3. 作图　用 Weibull 概率纸作图，求取 T_{50}、Td 及 m 溶出参数。

为了将上列数据溶出百分率曲线直线化，用 Weibull 概率纸作图，可得到 T_{50}（溶出的 50％所需时间）、Td（溶出 63.2％所需时间）、m（斜率）3 个参数。

作图步骤如下：

(1) 溶出百分率[$F(t)$]对时间作图。

(2) 若各点分布接近直线则适当拟合一直线，尤其是注意照顾 $F(t)$在 30%～70%范围内的点，使之优先靠近该直线。

(3) 若各点分布是曲线状，侧按曲线趋势延伸，与 X 轴交点作为位置参数 α 的初步估时值，以 $F(t)$对 $t-\alpha$ 再作图。若得各点分布接近一直线，可以拟合成一直线，若仍不成直线，则用同法反复修改，直至作图得一直线为止(图 7-1)。

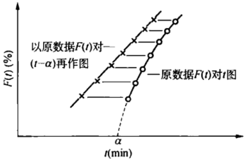


图 7-1　位置参数 α 的估计

(4) 以 $F(t)$对 t[或 $F(t)$对 $t-\alpha$]作图拟合一直线，由 X 轴上 $X=1$ 的点(m)作平行于拟合直线的平行线，查出它和 Y 轴交点而得 m 值(取 Y 轴坐标的绝对值)(图 7-2)。

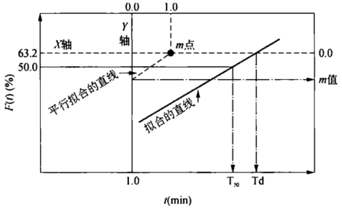


图 7-2　Weibull 概率纸(示意)

(5) 在 Weibull 分布纸上分别找出直线与溶出 50%线与溶出 63.2%线的两个交点，再分别查出在 X 轴的投影点的数值而得 T_{50} 和 Td(图 7-2)，将上述参数填入表 7-2。

表 7-2 吲哚美辛片的溶出参数

编号	1	2	3	4	5	6	平均 $X \pm SD$
片重(g)							
T_{50}							
Td							
m							

（二）溶出度试验

1. 45 min 溶出量
2. 占标示量的百分比
3. 与规定限度(70%)比

五、思考题

1. 某些药物的固体制剂需测定溶出度的重要意义是什么？
2. 影响片剂溶出速度的因素有哪些？

实验八

软膏剂的制备与软膏释放度的测定

一、实验目的

1. 掌握不同类型软膏剂的制备方法。
2. 掌握软膏中药物释放的测定方法，比较不同基质对药物释放的影响。

二、实验指导

软膏剂系指药物与适宜基质制成的具有适当稠度的半固体外用制剂。它可在应用部位发挥疗效或起保护和滑润皮肤的作用，药物也可吸收进入体循环产生全身治疗作用。基质为软膏剂的赋形剂，它使软膏剂具有一定的剂型特性且影响软膏剂的质量及药物疗效的发挥，基质本身又有保护与润滑皮肤的作用。软膏基质根据其组成可分三类：油脂性、乳剂型和水溶性基质。用乳剂型基质制备的软膏剂亦称乳膏剂，O/W 型又称霜剂。本实验以油脂性基质、O/W 型和 W/O 型乳剂型基质以及水性凝胶基质制成不同基质的水杨酸软膏，采用琼脂扩散法测定不同基质对药物释放的影响。软膏剂可根据药物与基质的性质用研和法、熔和法和乳化法制备。固体药物可用基质中的适当组分溶解，或先粉碎成细粉(按《中国药典》(2010 版)二部凡例标准)与少量基质或液体组分研成糊状，再与其他基质研匀。所制得的软膏剂应均匀、细腻，具有适当的黏稠性，易涂于皮肤或黏膜上且无刺激性。软膏剂在存放过程中应无酸败、异臭、变色、变硬、油水分离等变质现象。

按照严格定义，水溶性软膏基质通常指合成的聚乙二醇(PEG)类高分子物。但在实际应用中，常常把水性凝胶基质归类为水溶性基质，本实验即采用水性凝胶基质羧甲基纤维素钠作为水溶性基质制备水杨酸软膏。

就治疗而言，首要条件是混合在软膏基质中的药物须以适当速度和足够的量释放到达皮肤表面。因此药物自软膏基质中的释放是影响软膏剂作用的重要因素，可以通过研究药物从基质中的释放来评价软膏基质的优劣。药物从基质中的释放有多种体外测定方法，琼脂扩散法是一种比较简单易行的方法。它是采用琼脂凝胶(或明胶)为扩散介质，将软膏剂涂在含有指示剂的琼脂表面，放置一定时间后，测定药物与指示剂产生的色层高度来比较药物自基质中释放的速度。扩散距离与时间

的关系可用 Lockie 等的经验式表示：

$$Y^2 = KX$$

式中 Y 为扩散距离(mm)、X 为扩散时间(h)、K 为扩散系数(mm^2/h)。

以不同时间呈色区的高度平方 Y^2 对扩散时间 X 作图，应得一条通过原点的直线，此直线的斜率即为 K，K 值反映了软膏剂释药能力的大小。

尽管体外释药试验是模拟人体条件进行的，但体外试验条件与实际应用情况(如琼脂与完整皮肤相比)有很大不同，因此体外测得数据有一定局限性，多数是比较性的，可以作为选择软膏剂基质的实验手段之一。

三、实验内容

(一) 水杨酸软膏(油脂性基质)的制备

1. 处方　如表 8 - 1 所示。

表 8 - 1　油脂性基质的水杨酸软膏的处方

成　分	剂　量
水杨酸	1 g
液状石蜡	适量
凡士林	加至 20 g

2. 制备　取水杨酸置于研钵中，加入适量液状石蜡研成糊状，分次加入凡士林混合研匀即得。

3. 操作注意

(1) 处方中的凡士林基质可根据气温以液状石蜡调节稠度。

(2) 水杨酸需先粉碎成细粉(按药典标准)，配制过程中避免接触金属器皿。

(二) 水杨酸软膏(O/W 乳剂型基质)的制备

1. 处方　如表 8 - 2 所示。

表 8 - 2　O/W 乳剂型基质的水杨酸软膏的处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
水杨酸	1.0 g	十二烷基硫酸钠	0.2 g
白凡士林	2.4 g	甘油	1.4 g
十八醇	1.6 g	羟苯乙酯	0.04 g
单硬脂酸甘油酯	0.4 g	蒸馏水	加至 20 g

2. **制备** 取白凡士林、十八醇和单硬脂酸甘油酯置于烧杯中，水浴加热至 70～80℃使其熔化。将十二烷基硫酸钠、甘油、羟苯乙酯和计算量的蒸馏水置另一烧杯中加热至 70～80℃使其溶解，在同温下将水液以细流加到油液中，边加边搅拌至冷凝，即得 O/W 乳剂型基质。

取水杨酸置于软膏板上或研钵中，分次加入制得 O/W 乳剂型基质研匀，制成水杨酸软膏 20 g。

（三）水杨酸软膏（W/O 乳剂型基质）的制备

1. **处方** 如表 8－3 所示。

表 8－3 W/O 乳剂型基质的水杨酸软膏的处方

成 分	剂 量	成 分	剂 量
水杨酸	1.0 g	司盘 40	0.1 g
单硬脂酸甘油酯	2.0 g	乳化剂 OP	0.1 g
石蜡	2.0 g	羟苯乙酯	0.02 g
白凡士林	1.0 g	蒸馏水	5.0 ml
液状石蜡	10.0 g		

2. **制备** 取挫成细末的石蜡、单硬脂酸甘油酯、白凡士林、液状石蜡、司盘 40 置于烧杯中，水浴上加热熔化并保持 70～80℃。乳化剂 OP、蒸馏水和羟苯乙酯置于另一烧杯中，加热至 70～80℃，使其溶解。将水液以细流加到油液中，边加边搅拌至冷凝，即得 W/O 乳剂型基质。用此基质同 O/W 乳剂型基质的水杨酸软膏制备水杨酸软膏 20 g。

（四）水杨酸软膏（水溶性基质）的制备

1. **处方** 如表 8－4 所示。

表 8－4 水溶性基质的水杨酸软膏的处方

成 分	剂 量	成 分	剂 量
水杨酸	1.0 g	苯甲酸钠	0.1 g
羧甲纤维素钠	1.2 g	蒸馏水	16.8 ml
甘油	2.0 g		

2. **制备** 取羧甲纤维素钠置于研钵中，加入甘油研匀，然后边研边加入溶有苯甲酸钠的水溶液，待溶胀后研匀，即得水溶性基质。用此基质同 O/W 乳剂型基质的水杨酸软膏制备水杨酸软膏 20 g。

（五）水杨酸软膏剂的体外释药试验

1. 林格溶液的配制　处方如表 8－5 所示。

表 8－5　林格溶液的处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
氯化钾	0.85 g	氯化钙	0.048 g
氯化钠	0.03 g	蒸馏水	加至 100 ml

2. 含指示剂的琼脂凝胶的制备　于上述 100 ml 林格溶液中加入 2 g 琼脂，水浴加热溶解，趁热用纱布过滤除去悬浮杂质，冷至约 60℃加入三氯化铁 3 ml（配制法请查《中国药典》），混匀，立即沿壁倒入内径一样的 8 支小试管中（试管长约 10 cm），不得产生气泡，每管上端留 10 mm 空隙供填装软膏，直立静置，室温冷却成凝胶。

3. 软膏释药试验　在装有琼脂的试管上端空隙外，用软膏刀分别将制成的不同基质的水杨酸软膏填装入内，每种软膏各装两管，软膏装时应铺至与琼脂表面密切接触，并且应装至与管口齐平。装填完后应直立并于 1、3、6、9 和 24 h 观察和测定呈色区的高度。

四、实验结果与讨论

（1）记录水杨酸软膏剂释放实验中测得的呈色区高度，填于表 8－6。

表 8－6　水杨酸软膏剂释放实验结果

扩散时间(h)	软膏类型			
	1	2	3	4
1				
3				
6				
9				
24				
扩散系数 K				

根据实验所得数据，用呈色区高度（即扩散距离 Y）的平方为纵坐标，时间为横坐标作图或采用计算机线性回归，拟合一直线。求此直线的斜率即为扩散系数 K 填入上表，K 值大释药快。从测得不同软膏扩散系数 K，比较各软膏基质的释药能力。

(2) 将制备得到的四种水杨酸软膏涂布在自己的皮肤上，评价是否均匀细腻，记录皮肤的感觉，比较四种软膏的黏稠性与涂布性。讨论四种软膏中各组成的作用。

五、思考题

1. 大量制备软膏时如何对凡士林进行预处理？
2. 软膏剂制备过程中药物的加入方法有哪些？
3. 制备乳剂型软膏基质时应注意什么？为什么要加温至 70～80℃？
4. 用于治疗大面积烧伤的软膏剂在制备时应注意什么？
5. 影响药物从软膏基质中释放的因素有哪些？

实验九

凝胶剂的制备

一、实验目的

1. 掌握凝胶剂的常用基质。
2. 掌握凝胶剂制备的一般工艺过程。

二、实验指导

凝胶剂(gels)系指药物与能形成凝胶剂的辅料制成均一、混悬或乳剂型的胶状稠厚液体或半固体制剂。

凝胶剂按分散系统可分为单相凝胶和双相凝胶。局部应用常用单相凝胶,可经多种途径给药如皮肤、口腔、眼部、鼻腔、阴道、直肠等。单相凝胶又分为水性凝胶和油性凝胶,临床应用较多的是水性凝胶基质的凝胶剂。此类基质易于涂展和洗除,无油腻感,能吸收组织渗出液,不妨碍皮肤正常功能。缺点是润滑作用较差,易失水和霉变,常需添加保湿剂和防腐剂。

常用的水性凝胶基质包括:①卡波姆。系丙烯酸与丙烯基蔗糖交联的高分子聚合物。外观为白色松散粉末,吸湿性很强,在水中迅速溶胀,但不溶解。水溶液显酸性,加碱中和后形成半透明的凝胶,在 pH 6～11 有最大黏度和稠度(图 9 - 1)。本类基质涂用舒适,无油腻感,特别适用于脂溢性皮肤病的治疗。②纤维素衍生物。常用品种有甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素钠(CMC - Na)和羟丙甲纤维素(HPMC),常用浓度为 2%～6%。本类基质涂布于皮肤时有较强的黏附性,较易失水,干燥而有不适感,常需加入 10%～15%的甘油调节。③甘油明胶。系由甘油(10%～30%)、明胶(1%～3%)加水至 100%,加热制成。本品具有弹性,使用较舒适。

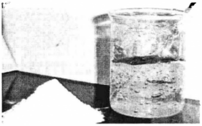


图 9 - 1 卡波姆凝胶基质

水凝胶剂的一般制法为:水溶性药物先溶于部分水或甘油中,必要时加热以加速溶解;处方中其余成分按基质配制方法制成水性凝胶基质;将药物溶液与凝胶基

质混合并加水至全量即得。对于水不溶性药物,可先用少量水或甘油研细、分散后,再加入基质中搅匀即得。

三、实验内容

(一) 奥硝唑凝胶剂的制备

1. 处方 如表 9-1 所示。

表 9-1 奥硝唑凝胶剂的处方

成 分	剂 量	成 分	剂 量
奥硝唑	0.2 g	卡波姆 940	0.2 g
95%乙醇	4.8 g	三乙醇胺	0.36 g
丙二醇	2 g	蒸馏水	加至 20 g

2. 制备 取 10 ml 蒸馏水,将卡波姆 940 撒于液面上,搅拌使之充分溶胀。加入丙二醇混合均匀,然后边搅拌边加入三乙醇胺使成凝胶基质;另将奥硝唑溶于 95%乙醇中,在不断搅拌下将其加入凝胶基质中,再加入剩余蒸馏水,制得 20 g 奥硝唑凝胶。

附注:奥硝唑是继甲硝唑、替硝唑之后第三代新型硝基咪唑类衍生物,具有很强的抗毛囊虫的作用。本品用于痤疮的治疗,经临床试用,效果良好。

(二) 盐酸利多卡因鼻用凝胶剂的制备

1. 处方 如表 9-2 所示。

表 9-2 盐酸利多卡因鼻用凝胶剂的处方

成 分	剂 量	成 分	剂 量
利多卡因	2 g	HPMC K4M	0.16 g
甘油	0.40 g	醋酸氯己定	0.001 g
磷酸二氢钠	0.12 g	磷酸	适量
蒸馏水	加至 10 ml		

2. 制备 精密称取醋酸氯己定溶于适量蒸馏水中,将 HPMC K4M 撒于液面上,使之充分溶胀。另将利多卡因用甘油润湿,研匀后加入到上述 HPMC 溶液中,加入磷酸二氢钠,搅拌 2 h,滴加磷酸至 pH 约为 6,形成无色透明凝胶,加水至足量搅匀即得。

附注:盐酸利多卡因属酰胺类局麻药,研究发现它在治疗偏头痛方面,疗效显

著。将其制成凝胶剂经鼻腔给药，可达迅速止痛的目的。处方中 HPMC K4M 为水性凝胶基质，甘油为保湿剂，醋酸氯己定为防腐剂，磷酸二氢钠和磷酸构成缓冲对，用于调节制剂 pH，以减少凝胶剂的刺激性。

（三）水杨酸凝胶剂的制备

1. 处方　如表 9－3 所示。

表 9－3　水杨酸凝胶剂的处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
水杨酸	0.2 g	薄荷脑	0.1 g
甘油	3 g	羧甲基纤维素钠(CMC－Na)	0.6 g
乙醇	7 ml	EDTA・2Na	0.02 g
蒸馏水	加至 20 g		

2. 制备　取 CMC－Na 用 2 ml 乙醇润湿，加 8 ml 蒸馏水使其充分溶胀；另取水杨酸溶解于剩余量的乙醇中，加入薄荷脑、甘油搅匀，将其加到溶胀的 CMC－Na 溶液中，边加边搅拌，加入 EDTA・2Na，再加水至足量，搅匀即得。

3. 操作注意

(1) CMC－Na 自然溶胀时间较长，如先以少量乙醇浸润，再加水溶胀，可增加其分散度，缩短基质制备时间。

(2) 水杨酸难溶于水、易溶于乙醇，应使用足量乙醇溶解后再加入基质中，且应减少最后加水量，避免水杨酸析出。

(3) 处方中加入 0.1% EDTA，避免凝胶呈淡红色。

(4) 本品应在阴凉处避光、密闭保存。

四、实验结果与讨论

(1) 将制备得到的 3 种凝胶剂涂布在自己的皮肤上，评价是否均匀细腻，是否存在刺激性。记录皮肤的感觉，比较 3 种凝胶剂的黏稠性与涂布性。

(2) 分析奥硝唑凝胶剂和水杨酸凝胶剂中各成分的作用。

五、思考题

1. 试分析奥硝唑凝胶剂处方中各辅料成分的作用。
2. 凝胶剂的质量要求有哪些？应如何检查？

实验十

栓剂的制备

一、实验目的

1. 掌握热熔法制备栓剂的工艺。
2. 熟悉处方中所用两种类型的基质在栓剂制备中的特点。
3. 掌握置换价的测定方法和应用。

二、实验指导

栓剂系指药物与适宜基质混合制成的具有一定性状供腔道给药的固体外用剂型。它能发挥局部作用或全身作用。目前常用的有肛门栓和阴道栓等。

栓剂的基质可分为油脂性基质水溶性基质两大类，油脂性基质如可可豆脂、半合成脂肪酸甘油酯、氢化植物油等；水溶性基质如聚氧乙烯硬脂酸酯(s－40)和聚乙二醇类等。某些基质中还可加入表面活性剂使药物易于释放，并可促使药物透过生物膜被机体吸收。

栓剂的制法有搓捏法、冷压法和热熔法三种。其中热熔法应用最多。用热熔法制备栓剂时，为了栓剂冷后易从栓模中推出，模型应涂润滑剂。水溶性基质涂油性润滑剂，如液体石蜡；油溶性基质涂水性润滑剂如软皂、甘油各一份及90％乙醇5份的混合液。对于制备栓剂用的固体药物，除另有规定外，应制成全部通过六号筛的粉末。

不同的栓剂处方用同一模型制得的栓剂容积是相同的，但其重量则随基质与药物密度的不同而有差别。为了确定基质用量以保证栓剂量的准确，常需预测药物的置换价。置换价(f)定义为主药的重量与同体积基质重量的比值。可用下式计算：

$$f=\frac{W}{G-(M-W)}$$

式中：W 为每粒栓剂中主药的含药量；G 为每粒纯基质栓剂的重量；M 为每粒含药栓剂的重量。

根据求得的置换价，计算出每粒栓剂中应加的基质量(E)为：

$$E = G - \frac{W}{f}$$

三、实验内容与操作

（一）置换价的测定

以吲哚美辛为模型药物，用可可豆脂为基质，进行置换价测定。

1. *纯基质栓的制备* 称取可可豆脂 10 g 置蒸发皿中，于水浴上加热，待 2/3 基质熔化时停止加热，搅拌使全熔，倾入涂有润滑剂的栓剂模型中，冷却凝固后削去溢出部分，脱模，得完整的纯基质栓数粒，称重，每粒栓剂的平均重量为 G。

2. *含药栓的制备* 称取研细的吲哚美辛粉末(100 目)3 g 置小研钵中；另称取可可豆脂 7 g 置蒸发皿中，于水浴上加热，俟 2/3 基质熔化时停止加热，搅拌使全熔，分次加至研钵中与吲哚美辛粉末研匀，倾入涂有润滑剂的栓剂模型中，迅速冷却固化，削去溢出部分，脱模，得完整的含药栓数粒，称重，每粒平均重量为 M，含药量 $W=M\times X\%$，$X\%$为含药量百分比。

3. *置换价的计算* 将上述得到的 G、M、W 代入公式可求得吲哚美辛的可可豆脂的置换价。

（二）吲哚美辛栓剂(油脂性基质)

1. *处方* 如表 10－1 所示。

表 10－1 吲哚美辛栓剂的处方

成 分	剂 量
吲哚美辛(100 目)	1 g
可可豆脂	适量
共制成肛门栓	10 粒

2. *操作* 根据测定的吲哚美辛的可可豆脂置换价，计算制备 10 枚吲哚美辛栓剂需要的可可豆脂重量，称量，将可可豆脂置蒸发皿内，于 40℃ 水浴上加热。以 2/3 基质熔化时停止加热，搅拌使全熔，加入吲哚美辛粉末，搅拌均匀，待稠度较大时倾入油润滑剂的栓模中，冷却至完全固化，削去溢出部分，脱模、质检、包装，即得。

（三）吲哚美辛栓剂(水溶性基质)

1. *处方* 如表 10－2 所示。

表 10-2 吲哚美辛栓剂(水溶性基质)的处方

成　分	剂　量
吲哚美辛(100 目)	1 g
聚氧乙烯硬脂酸酯(s-40)	16 g
共制成肛门栓	10 粒

2. 操作　称聚氧乙烯硬脂酸酯置蒸发皿内，在 60℃水浴上加热熔化，加入吲哚美辛粉末，搅拌均匀，待稠度较大时倾入有润滑剂的栓模中，冷却至完全固化，削去溢出部分，脱模，质检、包装，即得。

(四) 氯己定(洗必泰)栓剂

1. 处方　如表 10-3 所示。

表 10-3 氯己定(洗必泰)栓剂的处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
醋酸氯己定(洗必泰)(100 目)	0.25 g	甘油	32 g
聚山梨酯 80	1.0 g	明胶	9 g
冰片	0.05 g	蒸馏水	加至 50 g
乙醇	2.5 g	制成阴道栓	10 粒

2. 操作

(1) 甘油明胶溶液的制备：称取处方量的明胶，置称重的蒸发皿中(连同使用的玻棒一起称重)，加入相当明胶量 1.5～2 倍的蒸馏水浸泡 0.5～1 h，使溶胀变软，加入处方量甘油后置水浴上加热，使明胶溶解，继续加热并轻轻搅拌至重量为 49～51 g。

(2) 栓剂的制备：将氯己定(洗必泰)与聚山梨酯-80 混匀，将冰片溶于乙醇中，在搅拌下将冰片乙醇溶液加至氯己定(洗必泰)混合物中，搅拌均匀。然后再搅拌下加至上述甘油明胶溶液中，搅拌，趁热灌入已涂有润滑剂的栓模内，冷却，削去模口上的溢出部分，脱模，质检、包装，即得。

四、实验结果与讨论

(1) 实验结果填入表 10-4 中，初步评价制得产品的质量。

表10-4 栓剂制备的实验结果

栓剂品种	外观完整性	内部均匀性	重量差异	融变时限

(2) 比较3种栓剂中所采用的基质类型，讨论选择栓剂基质时应考虑哪些因素。

五、思考题

1. 热熔法制备吲哚美辛栓应注意什么？

2. 为什么采用可可豆脂为基质时，应在40℃水浴上加热，并且当2/3基质熔化时应停止加热，让余热使其全部熔化？

3. 氯己定(洗必泰)栓剂为何选用甘油明胶基质？制备本栓剂时应注意什么问题？

实验十一 膜剂的制备

一、实验目的

1. 掌握小剂量制备膜剂的方法和操作注意事项。
2. 熟悉常用成膜材料的性质特点。

二、实验指导

膜剂是指将药物溶解或均匀分散在成膜材料中制成的薄膜状剂型。可供内服(如口服、口含、舌下)、外用(如皮肤、黏膜)、腔道用(如阴道、子宫腔)、植入或眼用等。

膜剂成型主要取决于成膜材料。常用的成膜材料有天然高分子物质,如明胶、阿拉伯胶、琼脂、海藻酸及其盐、纤维系生物等。合成高分子物质,常用的有丙烯类、乙烯类高分子聚合物,如聚乙烯醇(PVA)及聚乙烯醇缩乙醛、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVA)及丙烯酸树脂类等。其中最常用的成膜材料为聚乙烯醇。该材料系白色或淡黄色粉末或颗粒,微有特殊臭味。国内应用的多为PVA05－88和17－88两种规格。平均聚合度分别为500和1 700。前者聚合度小,相对分子量小,在水中溶解度较大而黏度较小;后者聚合度大,相对分子质量大,水中溶解度较小而黏度较大。该两种规格醇解度均为88%,此时水溶性最好,在温水中能很快溶解,4%水溶液pH约为6。

膜剂的制备方法有多种。工业大生产可使用涂膜机,采用流涎法来制备。本实验小量制备膜剂可采用刮板法,即选用大小适宜、表面平整的玻璃板,洗净,擦干,撒上少许滑石粉(或涂上少许液状石蜡等其他脱膜剂)用清洁纱布擦去。然后将浆液倒上,用有一定间距的刮刀(或玻璃棒)将其刮平后置一定温度的烘箱中干燥即可。除用脱膜剂以外,尚可用聚乙烯薄膜为“垫材”,其脱膜效果更佳。具体操作方法如下:玻璃板以75%乙醇涂擦一遍,趁湿铺上一张两边宽于玻璃板的聚乙烯薄膜(即一般食品袋之薄膜)驱出残留气泡,使薄膜紧密平展地贴于玻璃板上,再把两边宽出部分贴在玻璃板反面,使薄膜固定即可用于制备药膜。此法不但易揭膜,且可把此聚乙烯薄膜作为药膜的衬材一起剪裁,于临用时揭膜。

三、实验内容

（一）甲硝唑口腔溃疡膜

1. 处方　如表 11 - 1 所示。

表 11 - 1　甲硝唑口腔溃疡膜的处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
甲硝唑	0.5 g	甘油	0.6 g
PVA(17 - 88)	5 g	蒸馏水	30 ml

2. 制备　取 PVA、甘油、蒸馏水，搅拌浸泡溶胀后于 90℃水浴上加热使溶，溶液趁热用 80 目筛网过滤，滤液放冷后加入甲硝唑，搅拌使溶解，放置一定时间除气泡。然后倒在玻璃板上用刮板法制膜，厚度约 0.3 mm，于 80℃干燥。药膜烫封在聚乙烯薄膜或铝箔中。

（二）硝酸钾牙用膜剂

1. 处方　如表 11 - 2 所示。

表 11 - 2　硝酸钾牙用膜剂的处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
硝酸钾	1.5 g	甘油	0.3 g
吐温- 80	0.2 g	糖精钠	0.1 g
CMC - Na	3 g	蒸馏水	适量

2. 制备　取 CMC - Na 加蒸馏水 60 ml 浸泡，放置过夜，次日于水浴上加热。另取甘油、吐温- 80 混匀，加糖精钠、硝酸钾、蒸馏水 5 ml，加热溶解后，在搅拌下倒入胶浆内，保温去泡，制膜，于 80℃、15 min 烘干，即得。

附注：硝酸钾浓度为 30%，过高易析出结晶。制膜后立即烘干，自然干燥也易析出结晶。本品为廉价脱敏剂，效果好，不刺激牙龈，也不使牙变黄，偶尔咽下也无毒性。其脱敏机制是硝酸钾的氧化作用，也可能是结晶过程堵塞牙木质小管，保护了牙髓。

(1) 涂膜时不宜太厚也不宜太薄，太厚不易干燥，而太薄在揭膜时容易发生断裂。

(2) 涂膜要反复涂布，要尽量均匀。

(3) 制备硝酸钾膜剂时，一定要在硝酸钾完全溶解后再倒入胶浆。

四、实验结果与讨论

(1) 比较甲硝唑口腔溃疡膜和硝酸钾牙用膜剂的成膜性质、外观和黏附性能。

(2) 讨论实验中应用的两种成膜材料的成膜性质有何不同。

五、思考题

1. 小量制备膜剂时，常用哪些成膜方法？其操作要点及注意事项如何？
2. 处方中的甘油起什么作用？此外膜剂中还有哪些种类辅料？
3. 膜剂制备时，如何防止气泡的产生？

药剂学Ⅱ实验指导

实验十二

增溶相图的绘制

一、实验目的

通过薄荷油-吐温-20-水三元增溶相图的绘制，掌握增溶相图的绘制方法和应用。

二、实验指导

一些在水中溶解度较小的药物，欲配成水溶液，往往可以通过添加增溶剂，例如吐温-20、吐温-80等增加其溶解度而制得符合治疗上需要浓度的制剂。例如，一些含挥发油的制剂：大蒜油注射液、假性近视眼眼药水（含薄荷油等）等，因挥发油在水中溶解度小，往往不能单独制成治疗需要浓度的澄清溶液，一般都需添加足量的增溶剂才能形成澄清溶液，但有时这种澄清溶液如果用水稀释仍然可能再次析出油而使溶液变浑。这是因为油、增溶剂和水三者百分组成改变之故。如果增溶剂配合得当，用水稀释可一直保持澄清，这在临床用药上是有现实意义的，可通过增溶相图的研究来解决。

一定量的薄荷油要配成澄清水溶液，如直接将油加入水中振摇，因油的溶解度小，溶液浑浊不能制得澄清溶液。若逐渐加入吐温-20并振摇，则溶液由浑浊逐渐变为澄清，形成单相的均匀溶液，此溶液由薄荷油、吐温-20和水的三组分组成（图12-1）。

在一定温度下，三者组成的变化关系可以用一等边三角形来表示，即油-吐温-20-水的三元相图表示（图12-2）。为便于学习此三元相图，先熟悉三元相图的基本知识。

图12-1中等边三角形的3个顶点分别代表吐温、油和水的纯组成，即A点有100%吐温、B点为100%油、C点为100%水。将三角形每边分成100等分，AB线上的点代表吐温和油二组分的百分组成，例如D点的组成为40%吐温和60%油，同样，BC和AC线上的点则分别代表油和水及水和吐温所成的二组分的百分组成。三角形内各点都代表油、吐温和水三组分体系的百分组成，例如E点的组成为油30%、吐温50%、水20%，三者总和为100%。E点组成的读出可以通过E点作平行

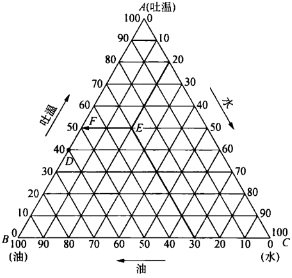


图 12-1 三元相图表示法

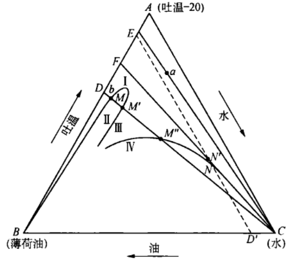


图 12-2 薄荷油的增溶相图

于三角形各边的平行线，平行于组分 A 所对底边的平行线 EF 在 AB 线上的截距可以读出组分 A 的百分组成，同样方法可以分别在 BC 线和 AC 线上读出组分 B 和 C 的百分组成。

图 12-2 是薄荷油-吐温-20-水三者组成的三元相图，图中曲线即为吐温-20 对薄荷油的增溶曲线，曲线所包围的区域Ⅱ、Ⅸ是多相区，溶液浑浊。曲线包围以外的区域Ⅰ、Ⅲ是单相区，溶液澄清。图中 a、b 分别代表两种不同比例的三组分溶

液，因存在于单相区，都为澄清溶液。当分别加水稀释时，组分中水的百分比增加，体系中组分的百分比朝 C 点方向变动。a 点加水稀释时，组分百分比沿 ac 方向移动，不与增溶曲线相交，组分不进入多相区，故 a 点的组成不会因加水稀释而变浑。b 点在加水稀释过程中，组分百分比 bc 方向移动，与增溶曲线相交数次，随着水量的增加，bc 由单相区Ⅰ→多相区Ⅱ→单相区Ⅲ→多相区Ⅳ，最后始终在多相区中，故溶液出现由澄清→浑浊→澄清→浑浊的现象，最后一直保持浑浊。

经实验绘制的增溶相图(图 12-2)可解决下列问题：

(1) 用来说明油、增溶剂在不同比例时加水后溶解度的改变情况。例如油和增溶剂的组成在 D 点时，两者的混合液澄清，当逐渐加水稀释时，体系依 DC 线方向移动。当开始出现浑浊时，体系的组成恰好落在曲线 M 点上，此时，体系由单相区Ⅰ进入多相区Ⅱ。继续加水稀释，体系组成为 M' 点时，溶液转为澄清。随水量不断增加，体系又落在曲线的 M'' 点上，溶液变浑，以后，由于 DC 线始终在多相区中，故溶液不会再变清。

(2) 可从图中找出配制一定浓度的澄清薄荷油水溶液可加入增溶剂的最少量。例如配制 10%薄荷油澄清水溶液至少应加多少吐温？首先在增溶相图中的 BC 线上找到 10%薄荷油组成的点 D'，自 D' 作 AC 边的平行线 $D'E$，$D'E$ 与增溶曲线相交于 N 点，N 点上吐温-20 的百分组成即为配制 10%薄荷油澄清水溶液应加入的最小量。

(3) 可以在相图中找到配制一定浓度、经无限稀释不会变浑浊的薄荷油澄清溶液的区域及增溶剂的用量。通过增溶相图顶点 C 作曲线的切线 CF，凡此切线右上方的单相区内任一点的组成，加水稀释都不出现浑浊。对 10%薄荷油水溶液来说，$D'E$ 线与切线 CF 相交于 N' 上，按此点增溶剂与油的比例组成的体系可加水任意稀释不变浑浊。

三、实验内容与操作

取 25 ml 烧杯及合适玻棒，先称得重量，然后按表 12-1 称入吐温-20，再小心加入薄荷油(用天平称量并记录)，搅匀，此时为澄清液体。用滴管滴加蒸馏水，每加 1 滴，必须用玻棒充分搅匀，方可继续滴加蒸馏水，直至液体刚从澄清变成浑浊，称重并记录滴入水的重量 W_1。向此浑浊的液体中继续小心地滴加蒸馏水，此时浑浊程度加大，但有时也会从浑浊变为澄清，记下刚变为澄清时所加的水重 W_2(W_2 包括 W_1 在内)。再继续滴加蒸馏水，如又出现浑浊即记下水的重量 W_3，如不再出现澄清就停止加水。以上称重均用天平进行。

四、实验结果与讨论

根据所得实验数据计算出各组分的百分组成，填入表 12-1，绘制薄荷油-吐温-

20-水的增溶相图于图 12-3 中。

表 12-1　称重记录及各组分百分组成计算

杯　号	吐温-20 (g)	薄荷油 (g)	水(g) $W_1W_2W_3$	水(g) 1　2　3	油(%) 1　2　3	吐温-20(%) 1　2　3
1	0.50	4.50				
2	0.80	4.20				
3	2.10	2.90				
4	2.40	2.60				
5	3.00	2.00				
6	3.30	1.70				
7	3.60	1.40				
8	3.70	1.30				
9	3.80	1.20				
10	4.00	1.00				

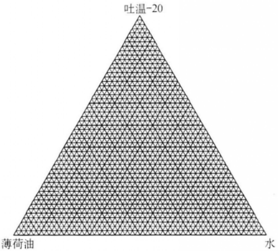


图 12-3　薄荷油增溶相图

五、思考题

根据相图回答下列问题：

1. 配制 5%薄荷油澄清液水溶液 100 ml，至少应加吐温-20 多少？需加多少吐温-20 才不至因加水稀释而变浑？

2. 薄荷油和吐温-20 在什么比例范围内可无限稀释而不浑浊？

实验十三

粉末流动性的测定

一、实验目的

1. 掌握测定休止角的方法以评价粉末的流动性。
2. 熟悉润滑剂或助流剂种类及其用量对粉末流动性的影响。

二、实验指导

流动性是粉末的重要特性之一，对药物制剂的制备有重要意义。散剂分包、片剂分剂量、胶囊剂的装填都要求原料（粉末或颗粒）有良好的流动性以保证分剂量准确。表示流动性的参数最常用的是休止角和流速。休止角更为常用，其大小可以间接反映流动性的好坏，它是指粉末或颗粒堆放成最陡堆的斜边与水平面的夹角，用 θ 表示。$\theta < 30°$，说明流动性良好；$\theta > 40°$ 流动性差。休止角的测定方法有多种，如固定圆锥底法、倾斜箱法、转动圆柱体法等。本实验采用固定圆锥底法。具体测定法（图 13 - 1）为：将漏斗固定于一定高度，下口与下面培养皿（半径为 r）的中心点对齐，将粉末置于漏斗中，使其以细流流下，至粉末堆积从培养皿上缘溢出为止，测定圆锥体的高度 h，休止角计算公式为：

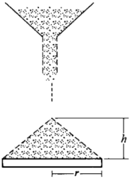


图 13 - 1　固定圆锥底法测定休止角示意图

$$\theta = \operatorname{arctg} h/r$$

三、实验内容

（一）原料（空白粉末）的制备

处方如表 13 - 1 所示。

表 13-1 空白粉末的处方

成 分	剂 量
淀粉	25.0 g
糊精	25.0 g

取淀粉、糊精混合均匀，过 80 目筛，置 60℃恒温干燥箱内干燥 2 h，备用。

(二) 实验操作

(1) 将空白粉末置于漏斗中，使之以细流流下，至圆锥体高度不再增加为止，测出圆锥体高度 h，重复 3 次。

(2) 称取一定量的润滑剂(用量如表 13-2 所示)，与上述粉末等量递加混合，过筛混匀，重复操作(1)。

(3) 依次增加润滑剂用量，重复操作(2)。

操作注意：①每次操作时溢出的粉末在下次加润滑剂前加回主体，减少误差。②根据粉末的实际流动性，调节润滑剂的不同用量，使图形呈正态分布，便于找出润滑剂的最佳用量(峰值)，即临界用量。

四、实验结果与讨论

(1) 将测得锥体高、底半径、计算得到的休止角填入表 13-2。

(2) 最佳用量的确定：以休止角为纵坐标、润滑剂用量为横坐标，找出峰值。

(3) 讨论本实验粉末的流动性及在加入润滑剂或助流剂后，改善流动性的情况。

表 13-2 休止角测定结果($n = 3$)

润滑剂	W(g)*	r(cm)	h(cm)	Tg ($\theta = h/r$)	θ
硬脂酸镁	0.10				
	0.30				
	0.50				
	0.70				
	0.90				
滑石粉	1.00				
	2.00				
	3.00				
	4.00				
	5.00				

续　表

润滑剂	W(g)*	r(cm)	h(cm)	Tg ($\theta = h/r$)	θ
微粉硅胶	0.10				
	0.30				
	0.50				
	0.70				
	0.90				
空白粉末					

*：每 50 g 粉末中加的润滑剂或助流剂的用量

五、思考题

1. 颗粒或粉末流动性在制剂制备中有何意义？
2. 粉末粒度对休止角和流动速度有何影响？

实验十四

固体分散体的制备

一、实验目的

1. 掌握滴丸剂的制备工艺。
2. 掌握共沉淀法制备固体分散体的工艺。
3. 掌握溶剂-熔融法制备固体分散体的工艺。
4. 熟悉固体分散体提高溶出速度的原理和应用。
5. 了解固体分散体形成的验证方法。

二、实验指导

固体分散体(solid dispersion)系指药物以分子、无定型或微晶等状态均匀分散在另一种水溶性或难溶性,或肠溶性材料中所形成的分散体系。固体分散体的优点在于能够将药物高度分散,当载体材料为水溶性时可大大改善药物的溶出,从而提高其生物利用度;当载体材料为难溶性或肠溶性时则可使药物具有缓释或肠溶特征。固体分散体作为中间产物,可以根据需要进一步制成胶囊剂、片剂、软膏剂以及栓剂等。

固体分散体所用载体材料可分为水溶性载体材料、难溶性载体材料、肠溶性载体材料三大类。载体材料在使用时可根据制备目的选择单一载体或混合载体。若以增加难溶性药物的溶解度和溶出速率为目的时,一般可选择水溶性载体材料,如聚乙二醇类(PEG)、聚维酮类(PVP)、泊洛沙姆(poloxamer)等。

固体分散体的速释作用主要是由药物的分散状态决定的,即药物可以分子状态、高能状态、胶体状态、微晶状态分散于载体材料中,构成一种均匀的高度分散体系,从而增加难溶性药物的溶出速率。此外,水溶性载体材料也可能起到一定的作用,如湿润与增溶作用,抑晶作用以及对分散体系的稳定作用等。

制备固体分散体的方法主要有熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、溶剂喷雾干燥法和冷冻干燥法等,可根据药物性质和载体材料的特性,选择不同的制备方法。熔融法是将药物与载体混匀,加热至熔融,将熔融物在剧烈搅拌下迅速冷却成固体。溶剂法又称共沉淀法,将药物与载体共同溶解于有机溶剂中,蒸去溶剂后得到药物分散在载体中形成的共沉淀物。溶剂-熔融法是将药物用少量有机溶剂溶

解后加入熔融的载体混合，搅拌均匀，冷却固化后得到固体分散体。溶剂喷雾干燥法和冷冻干燥法是将药物与载体材料共溶于溶剂中，然后经喷雾或冷冻干燥，除尽溶剂即得。

制备的固体分散体可采用溶出测定法、扫描电镜、热分析、X线衍射、红外光谱、核磁共振等方法加以鉴别。

滴丸剂(guttate pill)系指固体或液体药物与适当物质(一般称为基质)加热熔化混匀后，滴入不相混溶的冷凝液中、收缩冷凝而制成的丸状制剂。这种滴制法制丸的过程，实际上是将固体分散体制成滴丸的形式。滴丸剂的制备需要在滴丸机中进行，根据滴制方法可分为由上向下滴制和由下向上滴制两种。

由于滴丸剂制备方法的特殊性，其制备需要基质和冷凝液。基质是滴丸中除主药以外的赋形剂的统称，要求具有良好的化学惰性，与主药不发生化学反应，也不影响主药的药效与检测，对人体无害并要求熔点较低，在60～100℃条件下能溶化成液体，遇冷又能立即凝成固体(在室温下仍保持固体状态)。能满足上述条件的固体分散体载体材料均可用作滴丸剂的基质。滴丸基质可分为水溶性及非水溶性两大类，如聚乙二醇、聚氧乙烯单硬脂酸酯(S-40)、泊洛沙姆等水溶性基质和硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、氢化植物油等非水溶性基质。相应的，冷凝液也分两类：水性冷凝液，常用的有水或不同浓度的乙醇等，适用于制备非水溶性基质的滴丸；油性冷凝液，常用的有液状石蜡、二甲基硅油、植物油或它们的混合物等，适用于制备水溶性基质的滴丸。

三、实验内容与操作

(一) 吲哚美辛(IDM)-PVP共沉淀物的制备

1. 处方　如表14-1所示。

表14-1　IDM-PVP共沉淀物的处方

成　分	剂　量	
	处方1	处方2
IDM	0.5 g	2.5 g
PVP K30	2.5 g	0.5 g

2. 制备

(1) IDM-PVP共沉淀物的制备：取处方量的IDM置蒸发皿中，加适量无水乙醇使IDM溶解(必要时可加热)；将处方量的PVP K30加入，搅拌使溶解；在沸水浴上蒸发乙醇近干，取下蒸发皿，置50℃真空干燥2～3 h。取出凝固物，研磨，过80目

筛，即得。

(2) IDM－PVP 物理混合物的制备：按药物、载体比例为 1∶5 置研钵中，混合研磨，过 80 目筛，即得。

3. *共沉淀物物相鉴定*　试验样品：IDM 25 mg，相当于 IDM 25 mg 的 IDM－PVP 共沉淀物及物理混合物。除溶出速度测定外，(2)、(3)、(4)项需另增加 PVP 样品。

(1) 溶出速度测定：

1) 溶出介质的配制：溶出介质为 pH6.8 磷酸盐缓冲液，取 0.2 mol/L KH_2PO_3 溶液 250 ml，加 0.2 mol/L NaOH 溶液 118 ml，用水稀释至 1 000 ml，摇匀即得。

2) 标准曲线的制备：精密称定 IDM 原料药 15 mg 于 250 ml 量瓶中，加溶出介质溶解后定容至刻度，其浓度为 60 μg/ml，作为储备液。精密吸取上述溶液，分别稀释成 5、10、20、30、40、50 μg/ml。以相应的溶剂为空白，在 320 nm 的波长处测定吸收度，以吸收度对浓度回归，得标准曲线。

3) IDM 含量测定：精密称定相当于吲哚美辛 25 mg 的 IDM－PVP 共沉淀物及物理混合物粉末，置 50 ml 量瓶中，加入适量甲醇后，超声提取，定容至 50 ml。过滤(0.4 μm)，取续滤液 0.5 ml 至 10 ml 量瓶中，用溶出介质定容至刻度。以相应的溶剂为空白，在 320 nm 的波长处测定吸收度，代入标准曲线方程计算含量。

4) 溶出速度测定：将相当于 IDM 25 mg 的固体分散体装入胶囊，按中国药典 2010 版附录Ⅹ D 规定释放度测定法第一法(转蓝法)测定。以 pH6.8 磷酸盐缓冲溶液 900 ml 为释放介质，转速为 75 r/min，温度(37±0.5)℃，分别于 5、10、15、30、45 min 取样 5 ml，过滤(0.4 μm)，续滤液在 320 nm 的波长处测定吸收度，计算药物释放百分率。同时补充等量等温的新鲜释放介质。

5) 数据处理：将上述测定值分别记入表 14－2、14－3。

表 14－2　IDM 标准曲线及含量测定结果

标准曲线						
浓度(C，μg/ml)	5	10	20	30	40	50
吸收值(A)						
标准曲线	$C=$______+______A，$r=$______					
含量测定						
	IDM－PVP(1∶5)共沉淀物		IDM－PVP(5∶1)共沉淀物		IDM－PVP(1∶5)物理混合物	
称量(g)						
含量(P，%)						
$\overline{X}\pm SD$						

表 14-3 IDM、IDM-PVP 共沉淀物及物理混合物的溶出速度

取样时间(min)	IDM		IDM-PVP(1∶5)共沉淀物		IDM-PVP(5∶1)共沉淀物		IDM-PVP(1∶5)物理混合物	
	吸收值	溶出量	吸收值	溶出量	吸收值	溶出量	吸收值	溶出量
5								
10								
15								
30								
45								
称量($W_{称}$)								

根据每一时间点取样量和溶出量计算累积溶出量(W_t),按下式计算各时间点的累积溶出度:

$$累计溶出度(\%) = \frac{各时间点累积溶出量}{称量 \times 含量} \times 100\%$$

$$= \frac{W_t}{W_{称} \times P} \times 100\%$$

以时间为横坐标,累积溶出度为纵坐标作图,比较各样品的溶出度和溶出速度。

(2) 差示扫描量热分析(DSC):所有的测量过程均在 100 ml/min 流速的氮气中进行,升温速度为 10℃/min,扫描范围 30～300℃。

(3) X 线粉末衍射:工作条件:CuKd 石墨单色器衍射单色化,高压 40 kV,管流 40 mA(步进式扫描模式收集:步长 0.02,计数时间 1 秒/步),在 2.5～50° 2θ 的范围内以 4°/min 的速度扫描。

(4) 傅里叶变换红外光谱(FT-IR):样品预先研磨后,与 KBr 充分混和,压片。扫描范围为 4 000 到 400 cm^{-1},分辨率为 1 cm^{-1}。

4. 操作要点及注意事项

(1) 共沉淀物中药物的分散性质不仅与所选择的载体有关,也与使用的载体量有关,不同药物所使用的载体种类及载体用量各不相同,应根据试验筛选确定。本试验中选择 1∶5 和 5∶1 两种比例量,以比较不同载体用量对分散的影响。

(2) IDM-PVP 共沉淀物制备时,溶剂蒸发速度是影响共沉淀物均匀性及防止药物结晶析出的重要因素。乙醇的蒸发在沸水浴中进行,在搅拌下快速蒸发,均匀性好,有利于药物和载体的快速析出,保证分散物的高度分散,否则共沉淀物均匀性差,如果有药物结晶析出,将影响所制备固体分散体的溶出度。

(3) 共沉淀物蒸去溶剂后,倾入不锈钢板上(下面放冰块)迅速冷凝固化,有利于提高共沉淀物的溶出速度。

(4) 蒸发得到的凝固物应真空干燥,挥尽液体。

(二) 硝苯地平(NF)- poloxamer 188 固体分散体的制备

1. 处方　如表 14-4 所示。

表 14-4　NF-poloxamer 188 固体分散体的处方

成　分	剂　量
NF	0.5 g
poloxamer 188	2.0 g

2. 制备

(1) NF-poloxamer 188 固体分散体的制备:称取处方量的 NF 与载体,先将载体置 80℃水浴中,待完全熔化后,加入 NF,搅拌至完全熔融,倒入预冷的蒸发皿中,置冰浴中剧烈搅拌至完全固化,在冰箱中冷冻 30 min,然后置真空干燥箱中 40℃干燥过夜,取出,粉碎,过 80 目筛备用。

(2) NF-poloxamer 188 物理混合物的制备:称取处方量的 NF 与载体,置研钵中,混合研磨,过 80 目筛,即得。

3. 固体分散体物相鉴别　试验样品:NF 30 mg,相当于 30 mg 硝苯地平的NF-poloxamer 188 固体分散体及物理混合物。除溶出速度测定外,(2)、(3)、(4)项需另增加 PVP 样品。

(1) 溶出速度测定:

1) 溶出介质的配制:取 SDS 2.5 g,加蒸馏水适量使成 1 000 ml,即得 0.25%(W/V)SDS 水溶液。

2) 标准曲线的制备:精密称取 NF 12.5 mg,置 25 ml 量瓶中,用少量无水乙醇溶解,加 0.25% SDS 溶液稀释至刻度,得 500 μg/ml 的母液。精密量取母液适量,用 0.25% SDS 溶液稀释成 15、20、25、30、35、40、45 μg/ml 的系列浓度溶液,分别于 333 nm 波长处测定吸光度,以吸光度(A)对浓度(C)进行回归,得标准曲线。

3) NF 含量测定:精密称定相当于硝苯地平 30 mg 的 NF-poloxamer 188 共沉淀物及物理混合物粉末,置 50 ml 量瓶中,加入适量甲醇后,超声提取,定容至50 ml。过滤(0.4 μm),取续滤液 0.5 ml 至 10 ml 量瓶中,用溶出介质定容至刻度。以相应的溶剂为空白,在 333 nm 的波长处测定吸收度,代入标准曲线方程计算含量。

4) 溶出速度测定:将相当于 NF30 mg 的固体分散体装入胶囊,按照《中国药典》(2010 版)二部转篮法,以 0.25% SDS 溶液 900 ml 为溶出介质,转速为 100 r/min,

温度(37±0.5)℃，分别在 5、10、15、30、45 min 取样 5 ml，滤过，同时补加 5 ml 同温同体积溶出介质，取续滤液于 333 nm 波长处测定吸光度。测定结果代入标准曲线计算浓度，并换算成累计溶出百分率。

(2) 差示扫描量热分析(DSC)：所有的测量过程均在 100 ml/min 流速的氮气中进行，升温速度 10℃/min，扫描范围 30～300℃。

(3) X 线粉末衍射：工作条件：CuKd 石墨单色器衍射单色化，高压 40 kV，管流 40 mA(步进式扫描模式收集：步长 0.02，计数时间 1 秒/步)，在 2.5～50° 2θ 的范围内以 4°/min 的扫描速度。

(4) 傅里叶变换红外光谱(FT－IR)：样品预先研磨后，与 KBr 充分混和，压片。扫描范围为 4 000～400 cm^{-1}，分辨率为 1 cm^{-1}。

4. 操作要点及注意事项　NF－Poloxamer 188 固体分散物的制备时，熔融的固体分散物的冷凝速度是影响固体分散物均匀性的重要因素，冰浴中剧烈搅拌至完全固化，均匀性好，否则固体分散物均匀性差。

(三) 吲哚美辛(IDM)－PEG 6000 滴丸的制备

1. 处方　如表 14－5 所示。

表 14－5　IDM－PEG 6000 滴丸的处方

成　分	剂　量
IDM	0.5 g
PEG 6000	3.0 g

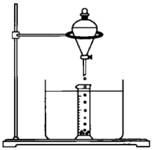


图 14－1　滴丸滴制过程示意图

2. 制备

(1) IDM－PEG 6000 滴丸的制备：称取处方量 IDM 和 PEG 6000，用少量无水乙醇溶解 IDM 后，加入熔融的 PEG 6000 中混匀，挥去乙醇，转入分液漏斗中，滴入预先用冰水冷却的液状石蜡中(图 14－1)，收集滴丸，石油醚洗除滴丸表面黏附的液体石蜡，干燥即得。

(2) IDM－PEG 6000 物理混合物的制备：按药物、载体比例为 1∶6 置研钵中，混合研磨，过 60 目筛，即得。

3. IDM－PVP 滴丸物相鉴定及质量评价　物相鉴定方法同(一)中 IDM－PVP 共沉淀物的物相鉴定方法，此处省略。质量评价指标及方法如下。

(1) 粒径：滴丸的粒径可用各种参数来表达，如粒径分布、平均直径、几何平均

径等。滴丸粒径的测定，可照《中国药典》(2010 版)粒度测定法进行，其中目前应用最多和最简单的方法是筛分法。例如，取 100～200 g 滴丸在水平振荡器中用直径为 20 cm 的筛，筛分一定时间，收集通过一系列筛目(例如 10、16、20、40、60 和 80 目等)滴丸的重量即可绘制滴丸的粒径分布图，并可了解到此批滴丸主要粒径分布范围。

较先进的粒径测定法是计算机辅助的成像分析法。

(2) 圆整度：滴丸的圆整度(sphericity or roundness)是滴丸的重要特性之一，反映滴丸成形的好坏。滴丸的圆整度会直接影响包衣滴丸的包衣质量，进而影响其释药特性。有多种方法可测定滴丸的圆整度：①测定滴丸的最大直径与最小直径的比，比值越接近 1∶1，滴丸的圆整度越好；②测定滴丸的滑动角，即将一定量滴丸置一平板上，将平板一侧抬起，测量在滴丸开始滚动前，倾斜平面与水平面所形成的角，此角越小，滴丸圆整度越高；③测定形状因子，通过计算机辅助的成像分析法测量出滴丸的投影面积和及其周边长，计算出形状因子，数值越大，偏离圆整度越大；④测定滴丸的休止角，即将一定量(如 50 g)滴丸，在指定高度从具 1.25 cm 小孔的漏斗中落到硬的平面后，测量滴丸的堆积高度(H)和堆积半径(r)，得 $\tan\varphi = H/r$。φ 即为休止角，休止角小，说明滴丸流动性好，间接反映滴丸圆整度好。

(3) 堆密度：取 100 g 滴丸缓缓通过一玻璃漏斗倾倒至一量筒内，测出滴丸的松体积即可计算出滴丸堆密度，作为选用空心胶囊大小时的依据。

(4) 脆碎度：测定滴丸的脆碎度可评价滴丸物料剥落的趋势。测定方法因使用仪器不同可有不同的规定。如取 10 粒滴丸，加 25 粒直径为 7 mm 的玻璃珠一起置脆碎仪中旋转 10 min，然后将物料置孔径为 250 mm 的筛中，置振荡器中振摇5 min，收集并称定通过筛的粉末量，计算粉末占滴丸重的百分率。也可采用《中国药典》(2010 版)片剂脆碎度检查法测定。

(5) 含水量：如测定滴丸经 100℃加热 20 min 的失重。

4. 操作要点及注意事项

(1) 随着滴制过程的进行，影响丸重的因素也在变化，如液面高低和压力大小不断改变。操作时应保持恒温，温度高时，药液的表面张力小，丸重减轻；温度低时丸重增大。温度也影响溶液的粘度，从而影响滴速。

(2) 滴管口与冷凝面的距离宜控制在 15 cm 以内，因距离大的液滴与冷凝液面的碰撞力也大，液滴易被滴散而影响丸重。

(3) 冷凝液的黏度较大或药物与冷凝液间的相对密度相差不大时，液滴的下降速度慢，后面生成的小液滴可趁热合并进去，且液滴在滴下与液面接触时也不易碰裂。若液滴在冷凝液中移动的速度越快，就越容易成扁形。

(4) 滴出的液滴经空气到达冷凝液的液面时，可被碰成扁形，并带着空气进入冷凝液，吃时若冷凝液上部的温度太低，液滴在完成收缩成丸之前就凝固了，可导致

滴丸不圆整。

(5) 液滴进入冷凝液中，在尚未凝固时要求冷凝液面能够比较平静，使液滴落沉时不受任何方向力的影响而保证丸粒的圆整度。

四、实验结果与讨论

(1) 记录所测得的各浓度吲哚美辛标准品溶液的吸收值、各样品称量及吸收度值。填于表 14-6。

表 14-6 IDM标准曲线及含量测定结果

标准曲线						
浓度(C, μg/ml)	5	10	20	30	40	50
吸收值(A)						
标准曲线	C=______+______A, r=______					
含量测定						
	IDM-PVP(1∶5)共沉淀物		IDM-PVP(5∶1)共沉淀物		IDM-PVP(1∶5)物理混合物	
称量(g)						
吸收值(A)						
含量(P, %)						
$\overline{X}\pm SD$						

(2) 记录各样品不同溶出时间吸收值，填于表 14-7。

表 14-7 IDM、IDM-PVP共沉淀物及物理混合物的溶出速度

取样时间(min)	IDM		IDM-PVP(1∶5)共沉淀物		IDM-PVP(5∶1)共沉淀物		IDM-PVP(1∶5)物理混合物	
	吸收值	溶出量	吸收值	溶出量	吸收值	溶出量	吸收值	溶出量
5								
10								
15								
30								
45								
称量($W_{称}$)								

根据每一时间点取样量和溶出量计算累积溶出量(W_t),按下式计算各时间点的累积溶出度:

$$累积溶出度(\%)=\frac{各时间点累积溶出量}{称量\times含量}\times 100\%$$
$$=\frac{W_t}{W_{称}\times P}\times 100\%$$

以时间为横坐标,累积溶出度为纵坐标作图,比较各样品的溶出度和溶出速度。

五、思考题

1. 分析 IDM - PVP 共沉淀物物相鉴定中溶出结果,可得出哪些结论?

2. IDM - PEG 6000 滴丸的制备与固体分散体哪种制备方法的原理是一致的?IDM - PVP 共沉淀物的制备能否采用类似方法?

3. 结合试验,分析影响滴丸圆整度的因素有哪些?为了连续地制备滴丸,请尝试对所用滴制设备进行改进。

4. 还有哪些方法可以增加难溶性固体药物的溶解度和溶出速度?

实验十五

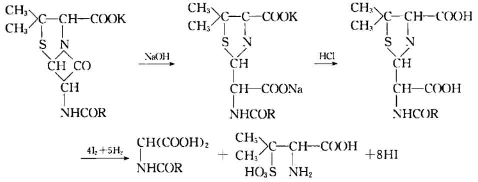
青霉素G钾盐稳定性加速试验

一、实验目的

初步了解用化学动力学测定药物稳定性的方法。

二、实验指导

青霉素G钾盐在水溶液中迅速破坏，残余未破坏的青霉素G钾盐可用碘量法测定，即先用碱处理，生成青霉噻唑酸，后者可被碘氧化，过量的碘则用硫代硫酸钠回滴，反应方程式如下：



随着青霉素G钾盐溶液放置时间增长，残余未破坏的青霉素G盐越来越少，故碘液消耗量也相应减少。根据碘液消耗量(毫升数，为残余青霉素G钾盐浓度的函数)的对数对时间作图，如为一条直线，即表明青霉素G钾盐溶液的破坏为一级反应。因为这个反应与pH有关，故实际上是一个伪一级反应。一级反应的反应速度方程如下：

$$\lg C = \frac{-Kt}{2.303} + \lg C_0$$

所以可以从速度方程的斜率求出实验温度的反应速度常数。在稳定性加速试验中，为了较快得到药物的半衰期，有效期等参数，经常在较高的温度下进行试验，根据试验中得到高温下的反应速度常数，外推出室温的反应速度常数。

反应速度常数与温度的关系符合 Arrhenius 方程：

$$\lg k = \lg A - \frac{Ea}{2.303R} \cdot \frac{1}{T}$$

将反应速度常数的对数对反应温度(绝对温度)的倒数作图,从图中即可求出室温时的反应速度常数,由此可计算得到室温时的有效期($t_{0.9}$):

$$t_{0.9} = \frac{0.1054}{k}$$

三、实验内容

称取青霉素G钾盐70～80 mg于100 ml干燥容量瓶中,用pH 4的枸橼酸-磷酸氢二钠缓冲液(预热)溶解,并稀释至刻度,悬此容量瓶于恒温水浴中,立即用5 ml移液管吸出溶液两份,每份5 ml,分别置于碘量瓶中,并同时记录吸液时间。以后每隔一定时间吸液1次,方法同上。

每次吸液后立即按下法进行含量测定:向盛有5 ml检液的一个碘量瓶中(此瓶称为检瓶)加入1 mol/L NaOH 5 ml,放置15 min后加入1 mol/L HCl 5 ml,醋酸缓冲液10 ml,摇匀,精密加入0.005 mol/L碘液10 ml,在暗处放置15 min,立即用0.005 mol/L硫代硫酸钠溶液回滴,以2 ml淀粉淀粉试剂为指示剂,滴至蓝色消失,消耗的硫代硫酸钠溶液的毫升数为b。

向盛有5 ml检液的另一个碘量瓶中(此瓶称为空白)加入醋酸缓冲液10 ml,精密加入0.01 mol/L碘液10 ml,放置15 min,用0.01 mol/L硫代硫酸钠溶液回滴,消耗的硫代硫酸钠溶液的毫升数为a。$a-b$即为检品实际消耗碘液的毫升数。

实验温度选择30℃、35℃、40℃、45℃ 4个温度。吸液时间视温度而定,温度高,吸液间隔时间宜短。一般实验温度为30℃,两次吸液时间间隔为45 min;35℃间隔半小时;40℃间隔20 min;45℃间隔10 min。

四、实验结果与讨论

(1) 用$\lg(a-b)$对时间t(分或小时)作图;求出这条直线的斜率(m),求出反应速度常数(k),填于表15-1。

表15-1 原始数据记录 ($T=$)

温度	时间				
a					
b					

续　表

温度	时间				
$a-b$					
$\lg(a-b)$					
$m=$	$k=$				

(2) 用不同温度的反应速度常数的对数(即 $\lg k$)对相应温度(绝对温度)的倒数作图,用外推法可求出室温时的半衰期及有效期,填于表 15－2：

$$t_{0.5}=\frac{0.693}{k} \qquad t_{0.9}=\frac{0.1054}{k}$$

表 15－2　以 $\lg k$ 对 $1/T$ 作图求 25℃($t_{0.5}$、$t_{0.9}$)

温度(℃)	T	$1/T$	k	$\lg k$
45				
40				
35				
30				
25				

25℃时,$t_{0.5}=$　　　$t_{0.9}=$

五、思考题

1. 影响此实验结果的主要因素有哪些?
2. 一种药品的有效期如何确定?

实验十六
亲水凝胶缓释制剂的制备与释放度测定

一、实验目的

1. 了解缓释制剂的基本原理与设计方法。
2. 掌握亲水凝胶骨架片的缓释机制和制备工艺。
3. 掌握缓释片释放度测定的方法。

二、实验指导

缓释制剂系指用药后能在较长时间内持续释放药物以达到长效作用的制剂，具有减少给药次数、减小血药浓度峰谷波动、提高药物的安全性和有效性等优点。中国药典定义的缓释制剂系指在规定释放介质中，按要求缓慢地非恒速释放药物，其与相应的普通制剂比较，给药频率比普通制剂减少一半或给药频率比普通制剂有所减少，且能显著增加患者的顺应性的制剂。缓释制剂主要包括贮库型和骨架型两大类型，贮库型缓释制剂多采用包衣法制备，药物通过缓释材料形成的包衣膜而缓慢释放。骨架型缓释制剂系由药物与一种或多种惰性固体骨架材料通过制剂成型技术制成。药物分散在多孔或无孔的材料中，通过各种机制缓慢释放，在缓释制剂中药物主要以一级速度过程而不是零级速度过程释放。根据使用的骨架材料不同，又可分为不溶性骨架，溶蚀性骨架和亲水凝胶骨架。骨架型缓释片剂由于生产工艺简单，易于大生产，近年来发展较快。

目前亲水凝胶骨架片剂品种最多，居缓释制剂之首。可用于制备水凝胶骨架片的材料很多，如甲纤维素（MC）、羧甲纤维素钠（CMC - Na）、羟丙甲纤维素（HPMC）、卡波普、海藻酸盐、脱乙酰壳多糖等。由于 HPMC 具有良好的流动性和可压性，无论是采用直接压片，还是湿法制粒均可成功地制备性能优越的亲水凝胶骨架片。

HPMC 水凝胶骨架片遇水首先在片剂表面润湿，形成水凝胶层，使表面药物溶出；凝胶层继续水化，骨架膨胀，凝胶层增厚，延缓了药物释放，这时水溶性药物可通过水凝胶层扩散释出；片剂骨架逐渐水化并溶蚀，水分向片心渗透至骨架完全溶蚀，最后药物完全释放。药物的体内过程研究表明，口服缓释制剂在人体胃肠道的转运

时间一般可维持 8～12 h，通常一天给药 1～2 次。如果某一药物在全胃肠道都能吸收，则可考虑制备日服一次的缓释制剂。

本实验以 HPMC 为水凝胶骨架材料，用湿法制粒压片来制备萘普生钠缓释片。萘普生钠属非甾体消炎药，具有较强的抗炎镇痛作用。临床主要用于治疗风湿、类风湿关节炎等各种轻、中度疼痛。药动学研究表明：萘普生钠口服后能立即分散于胃液，该药吸收迅速并很快达到血浓峰值，人体生物半衰期较长，为 13～14 h。萘普生钠普通制剂血浓度波动大，易引发胃肠道毒副作用，有必要制成缓释制剂。

小肠吸收研究表明，萘普生钠在全胃肠道都可以吸收，适宜制备一天给药一次的口服制剂。本实验根据萘普生钠的吸收转运性质，从作用时间延长，毒副作用降低等方面考虑进行萘普生钠缓释片的制备。其体内作用可达 24 h，患者一天口服 1 次即可。

体外药物释放实验是在模拟体内消化道条件，规定温度、介质的 pH 值、搅拌速率等，对制剂进行释放速率试验，最后制订出合理的体外药物释放度，以检测产品的生产过程以及对产品进行质量控制。虽然测定溶出和释放度的装置有的是通用的，但两者的概念不同、考察的内容本质不同。溶出度测定一般要求固体制剂中的有效成分在规定的时间范围内溶出的药物量大于标示量的某一百分数。而缓释制剂的释放度测定的标准则规定在不同的时间段药物有不同的释放量：一般口服给药制剂至少要有 3 个取样点：第一个时间点通常是 0.5～2 h，这个时间点主要考察制剂有无突释效应；第二个时间点为中间取样点，释放量约 50%，用于确定释药特性；第三个时间释放量要求在 80%以上，用于考察释药量是否基本完全。

三、实验内容

（一）亲水凝胶骨架片的制备

1. 处方（100 片量） 如表 16－1 所示。

表 16－1 亲水凝胶骨架片的处方

成 分	剂 量
萘普生钠	22.0 g（相当于萘普生 20 g）
HPMC K15M	3.0 g
硬脂酸镁	1%
10% PVP 乙醇溶液	适量

2. 操作 将萘普生钠和 HPMC 分别过 80 目筛混合均匀，加 10% PVP 的（95%乙醇）溶液制成软材，用 20 目筛制粒，于 50℃干燥，干粒过 20 目筛整粒，加入硬脂酸镁混匀。计算片重，以直径为 9 mm 的冲模压片。

（二）质量检查与评定

1. *重量差异限度测定* 按《中国药典》(2000 版)二部附录Ⅰ规定测定重量差异限度。取药片 20 片，精密称定总重量，求得平均片重后，再分别精密称定各片的重量。每片重量与平均片重相比较，超出重量差异限度的药片不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度 1 倍。平均重量在 0.3 g 以下的片剂，其重量差异限度不得大于 7.5%。片重差异计算公式如下：

$$片重差异(\%) = (单片重 - 平均片重)/平均片重 \times 100\%$$

2. *含量测定* 取本品 10 片，精密测定，研细，精密称取适量(约相当于萘普生钠 1 片)，置 100 ml 容量瓶中，加蒸馏水约 70 ml，充分振摇 30 min 使其溶解，加蒸馏水稀释至刻度，摇匀，滤过。精密量取续滤液 1 ml，置 100 ml 容量瓶中，加蒸馏水至刻度，摇匀，于 332 nm 处测定吸光度。另精密量取经 105℃干燥 3 h 的萘普生钠对照品 220.0 mg，置 100 ml 容量瓶中，其余同上。计算公式为：

$$C_{样} = A_{样}\ C_{标准}/A_{标准}$$

$$标示量\ \% = \frac{C_{样}\ W_{理} \times 10}{W_{样}\ W_{标}} \times 100\%$$

$C_{样}$：样品液浓度(μg/ml)；$A_{样}$：样品液吸光度；$C_{标准}$：标准品浓度(μg/ml)；$A_{标准}$：标准品吸光度；$W_{理}$：理论片重(mg)；$W_{样}$：样品片重(mg)；$W_{标}$：骨架片的标示量(mg)。

3. *释放度测定*

(1) 标准曲线制备：精称 0.25 g 萘普生钠置于 100 ml 容量瓶中，用 95%乙醇溶解至刻度，摇匀，吸取 10 ml 置于 50 ml 容量瓶中，用蒸馏水溶解至刻度，分别从中吸取 0.5、1、2、3、4、5 ml 置于 25 ml 容量瓶中，用 pH 6.8 磷酸缓冲液稀释至刻度，使萘普生钠浓度分别为 0.01、0.02、0.04、0.06、0.08、0.1 mg/ml，于 332 nm 波长处测定吸收度 A。

以药物浓度对吸收度进行线性回归或做图，制备萘普生钠释放度测定的标准曲线。

(2) 释放度试验：取制得的骨架片 6 片，照释放度测定法[《中国药典》(2000 版)二部附录ⅩD 第一法]，采用溶出度测定法附录ⅩC 第二法(桨法)的装置，以 pH 6.8 磷酸缓冲液 900 ml 为溶剂，转速为每分钟 50 转，依法操作，经 0.5、2 和 6 h，分别取溶液 4 ml，用 0.8 μm 微孔滤膜过滤，并及时在操作容器中补充相同温度的 pH 6.8 磷酸缓冲液 4 ml。续滤液经适当稀释后按照分光光度法，在 332 nm 的波长处测定吸收度 A。计算药物的累积释放百分率 $Q_{测}$，计算公式为：

$$Q_{测}\% = \frac{C_{样}\ DW_{理} \times 900 \times 10^{-3}}{W_{样}\ W_{标}} \times 100\%$$

式中，D：稀释倍数；$Q_{测}$：累积释药百分率的实测值。

一般情况下，由于不断取样测定造成药量损失，影响结果的准确性，需要用公式进行校正。药物释放百分率 $Q_{测}$ 的校正公式为：

$$Q_{n校} = Q_{n测} + \frac{4}{900}\sum_{i=1}^{n-1} Q_i$$

本次实验因测定次数和取样量均较少，损失的药量可以忽略不计。

4. 硬度测定 取制得的骨架片 6 片，测定硬度，求其平均值。

四、实验结果与讨论

(1) 含量测定结果：

(2) 重量差异限度结果：

(3) 根据标准曲线计算各取样时间释放介质中的药物浓度，计算各取样时间药物的累积释放百分率，记入表 16－2 中。

表 16－2 萘普生钠缓释片释放度测定结果

释放时间(h)	测得 A 值	$C_{样}$	$Q_{测}$(%)
0.5			
2			
6			

根据规定，萘普生钠缓释片的释放度标准为：每片在 0.5、2 和 6 h 释放度定为 10%～30%、45%～75%和 80%以上。比较你压制的萘普生钠缓释片的释放度，做出评价。

五、思考题

1. 设计口服缓释制剂时主要考虑哪些影响因素？

2. 缓释制剂的释放度实验有何意义？在研制一个药物缓释片过程中，如何确定该缓释片的释放度标准？

实验十七

微型胶囊的制备

一、实验目的

1. 通过液状石蜡微囊的制备，掌握复凝聚法制备微型胶囊。
2. 了解影响成囊的条件及控制方法。

二、实验指导

微型胶囊（简称微囊）系利用天然、半合成或合成的高分子材料（通称囊材），将固体或液体药物（通称囊心物）包裹而成的、直径一般为 5～250 μm 的微小胶囊。药物制成微囊后，具有缓释（按零级、一级或 Higuchi 方程释放药物）作用，提高药物的稳定性，掩盖不良口味，降低胃肠道的副反应，减少复方的配伍禁忌，改善药物的流动性与可压性，液态药物制成固体制剂等特点。

微囊的制备方法很多，可归纳为物理化学法、化学法以及物理机械法。可按囊心物、囊材的性质、设备与要求微囊的大小等选用不同的方法。在实验室内常采用物理化学法中的凝聚工艺制成微囊。其中复凝聚法应用较广。复凝聚法是用两种具有相反电荷的高分子材料作囊材，将囊心物质分散在囊材的水溶液中，在一定条件下，相反电荷的高分子材料互相交联，溶解度降低，自溶液中凝聚析出成囊。其工艺流程如下：

固体或液体药物　　2.5%～5%明胶与 2.5%～5%阿拉伯胶溶液

↓

混合制成混悬液或乳状液

50～55℃ ↓ 5%醋酸溶液调 pH 4.0～4.5

凝聚囊

↓ 30～40℃的水，用量为成囊系统的 1～3 倍

沉降囊

10℃以下 ↓ 37%甲醛溶液（用 20%NaOH 调至 pH 8～9）交联固化

固化囊

本实验采用复凝聚工艺制备液状石蜡微囊，以液状石蜡为液态囊心物、明胶-阿拉伯胶为囊材，水为介质。阿拉伯胶为多聚糖，分子链上含有—COOH 和—COO^-，具有负电荷。明胶系蛋白质，在水溶液中分子链上含有—NH_2 与—COOH 以及相应解离基团—NH_3^+ 与—COO^-，但其含正、负离子的多少，受介质 pH 值影响，当 pH 值低于等电点时，—NH_3^+ 数目多于—COO^-，反之，当 pH 值高于等电点时，—COO^-数目多于—NH_3^+，A 型明胶在 pH 4～4.5 时，其正电荷达最高量。因此当囊心物质—液状石蜡分散其中时，调节溶液 pH 至 4～4.5，明胶正电荷达最多数量与阿拉伯胶互相交联，自溶液中凝聚析出成囊。

为防止微囊变形及粘连，可将微囊进行固化。固化方法根据囊材性质加以选择。当采用明胶为囊材时，一般在降低温度达到明胶冻点以下加入甲醛，使囊材变性成为不可逆性的微囊。为增加甲醛与明胶的交联作用，可调节 pH 8～9。

三、实验内容

(一) 液状石蜡微囊的制备

1. *处方*　如表 17-1 所示。

表 17-1　液状石蜡微囊的处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
液状石蜡	5.0 g	醋酸(5%)	Q.S
阿拉伯胶	5.0 g	氢氧化钠(20%)	Q.S
明胶(A 型)	5.0 g	蒸馏水	Q.S
甲醛(37%)	2.5 ml		

2. *制备方法*

(1) 明胶溶液的制备：称取明胶 5.0 g，用蒸馏水适量浸泡待膨胀后，加 60℃蒸馏水至 100 ml，，搅拌溶解即得。

(2) 液状石蜡乳的制备：称取阿拉伯胶 5.0 g 溶于 100 ml 60℃蒸馏水中，加入液状石蜡 5.0 g，于组织捣碎机中快速乳化 1 min。

(3) 微囊的制备：将液状石蜡乳转入 600 ml 烧杯中，置于 50℃恒温水浴中保温，另取上述明胶溶液在搅拌下加入烧杯中，滴加 5%醋酸调节 pH 至 4.1 左右。于显微镜下观察至微囊形成，但此时囊形不园，大小不一。加入 30℃左右的蒸馏水 400 ml 稀释，显微镜下观察微囊形成完整，将烧杯置于冰浴中不停搅拌使内容物冷却至 10℃以下。加入 37%的甲醛 2.5 ml(用蒸馏水 1 倍稀释)，搅拌 15 min，用 20%氢氧化钠溶液调节 pH 至 8～9，继续搅拌冷却约 1 h，静置至微囊沉降完全。倾去上清液，过滤，微囊用蒸馏水洗至无甲醛气味，pH 中性抽干即得。另可加入 3%～6%

辅料(如淀粉、糊精、蔗糖等)制成软材,过 16 目筛,50℃以下干燥,得微囊颗粒。

3. 操作注意

(1) 复凝聚工艺制成的微囊不可室温或低温烘干,以免黏结成块。欲得固体,可加辅料制成颗粒。欲得其他微囊剂型,可暂混悬于蒸馏水中。

(2) 操作过程中的水均系蒸馏水,否则因有离子存在可干扰凝聚成囊。

(3) 制备微囊的搅拌速度应以产生泡沫最少为度,必要时可加入几滴戊醇或辛醇消泡,可提高收率。在固化前切勿停止搅拌,以免微囊粘连成团。

四、实验结果与讨论

在显微镜下观察制得的微囊的形状及大小。

五、思考题

1. 微囊的形状及大小与哪些因素有关?
2. 用明胶-阿拉伯胶复凝聚法包囊时为什么用酸性明胶(A 型)明胶为宜?

实验十八
静脉注射脂肪乳剂的制备

一、实验目的

1. 掌握高压乳匀机制备静脉注射脂肪乳剂的工艺。
2. 了解静脉注射脂肪乳剂的评价指标。

二、实验指导

静脉注射脂肪乳剂(intravenous lipid emulsions)是以植物油(主要成分为脂肪酸三酰甘油)、磷脂乳化剂、等渗剂和注射用水制成的稳定的水包油型(O/W)乳剂。依其临床应用不同,可分为营养型脂肪乳和载药型脂肪乳。

营养型脂肪乳是一种浓缩的高能量肠外营养液,不含治疗性活性药物,仅仅作为危重患者的肠外营养治疗必需品,可供静脉注射,能完全被机体代谢与利用。它具有体积小、能量高、对静脉无刺激等优点。20%的静脉注射脂肪乳 1 L 相当于 5%葡萄糖输液 10 L 的热量,与氨基酸输液、维生素、电解质适当配合,是一种比较理想的静注营养剂。其制备和临床应用已有 40 多年的历史。

载药型脂肪乳是将脂肪乳作为药物的体内递送载体,作为一种药物剂型看待。与其他微粒给药系统相比,脂肪乳具有许多独特的优点:作为油相的精制植物油和卵磷脂对人体无毒,安全性好;可以使用现有非胃肠道营养用脂肪乳的生产线进行工业化大生产;能够耐受高压蒸汽灭菌;载药量较脂质体高。已上市的药物脂肪乳剂有:地西泮、丙泊酚、全氟碳、依托咪酯、前列腺素 E1、复合脂溶性维生素、棕榈酸地塞米松等静脉注射脂肪乳剂。2002 年美国 FDA 批准了含质量分数为 0.05%的环孢菌素 A 的阴离子脂肪乳剂 Restasis™,临床上用于慢性干眼症的治疗,以及空白的脂肪乳剂 Refresh Endura 用于严重干眼症病人眼部,起润滑作用。总的来说,脂肪乳作为新型给药载体的应用前景十分广阔。

制备此种乳剂的关键是选用高纯度的原料及毒性低、乳化能力强的乳化剂,采用合理的处方、严格的制备技术和适当设备,制得油滴大小适当、粒度均匀、稳定的乳状液。

原料油一般选用植物油,如大豆油(中国、瑞典)、红花油(美国)、棉籽油(德国)等,所用油必须精制,提高纯度,减少不良反应,并符合注射用质量控制标准,如碘

价、酸价、皂化价、过氧化值、折光率、黏度等。静脉注射用脂肪乳的乳化剂常用的有卵磷脂、豆磷脂及普朗尼克 F-68(pluronic F-68)等数种。一般以卵磷脂为好。要求卵磷脂中含磷脂酰胆碱(PC)70%以上,磷脂酰乙醇胺(PE)4.5%～9%,溶血磷脂酰胆碱(LPC)不得超过 4%,溶血磷脂酰乙醇胺(LPE)不得超过 1%,磷含量 3.7%～4.1%。过氧化值不得超过 3.0,酸值小于 12,碘值为 64～70,胆固醇小于 1%,水分不超过 1.5%,游离脂肪酸不得超过 0.5%,重金属不得超过 40×10^{-6}。还得检查黄曲霉素。由于卵磷脂极不稳定,应在－20℃条件下保存,有效期 6 个月,现购现用。甘油在处方中用作等渗调节剂,也可选用山梨醇,但不能用氯化钠、葡萄糖等常用的等渗调节剂以免影响乳剂的分散度。

静脉注射脂肪乳剂除应符合注射剂项下各规定外,还应符合以下条件: ①乳滴的粒度 90%应在 1 μm 以下,不得有大于 5 μm 的球粒; ②成品能耐受高压灭菌,在储存期内乳剂稳定,成分不变; ③无不良反应,无抗原性,无降压作用和溶血反应。因此,成品经过显微镜检查,测定油滴分散度,并进行溶血试验、热原试验、降压试验、油及甘油含量、过氧化值、酸价、pH 值等项质量检查。

三、实验内容

(一) 营养型脂肪乳

1. 处方　如表 18-1 所示。

表 18-1　营养型脂肪乳的处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
精制大豆油	10 g	注射用甘油	2.25 g
卵磷脂	1.2 g	注射用水	100 ml

2. 操作

(1) 卵磷脂溶液的制备:在配制罐中加适量注射用水,加热至 55℃,加卵磷脂搅拌分散。甘油用适量注射用水溶解,用 0.22 μm 膜滤过后加入罐中,分散均匀,加注射用水至 25 ml,即得卵磷脂溶液。

(2) 初乳液制备:精制大豆油经 0.2 μm 膜滤过后加入卵磷脂溶液中,高速剪切机高速剪切,制得初乳。

(3) 分散均匀的初乳液,用 40 μm 滤膜滤过,然后经高压乳匀机进行两次乳化,收集于乳剂收集器内,搅拌下加注射用水至足量。

(4) 经 10 μm 滤膜过滤,灌装于玻璃瓶中,充氮气,加橡胶塞及压铝盖。

(5) 水浴预热至 90℃左右,于 121℃灭菌 15 min。浸入热水中,缓慢冲入冷水,

逐渐冷却，置于4～10℃下储存。

3. 质量检查　按《中国药典》规定的项目与指标进行检查，应全部符合要求。为便于试验操作，本部分选择乳滴粒径、乳剂稳定性参数两个指标进行检查。

(1) 乳滴粒径：显微镜观察，记录最大和最多乳滴的直径。

(2) 乳剂稳定性参数的测定：分别取制得的静脉注射脂肪乳剂样品1 ml置于5 ml离心管中，放入离心机，2 000 r/min离心15 min，取出离心管，小心移除上端0.9 ml液体，微量取液器吸取离心管底端50 μl液体于25 ml容量瓶中，加水稀释至刻度，混匀，以水为空白在550 nm波长下，测定其吸收度值(A)。同法取50 μl原乳剂样品，稀释，定容，在同一波长下测定吸收度值(A_0)，计算乳剂的稳定性参数K_e，公式如下：

$$K_e = \frac{(A_0 - A)}{A} \times 100\%$$

(二) 注射用尼莫地平脂肪乳

1. 处方　如表18-2所示。

表18-2　注射用尼莫地平脂肪乳的处方

成　分	剂　量	成　分	剂　量
尼莫地平	0.02 g	注射用甘油	2.25 g
精制大豆油	2.00 g	维生素E	0.05 g
Miglyol 812	8.00 g	油酸	0.20 g
大豆磷脂	0.90 g	注射用水	加至100 ml
Pluronic F-68	0.30 g		

2. 操作

(1) 初乳的制备：将尼莫地平、大豆磷脂、油酸和维生素E在70℃下搅拌溶解于大豆油和Miglyol 812的混合油中作为油相，另取Pluronic F-68、甘油70℃下溶解于适量注射用水中，作为水相。在磁力搅拌、70℃下将水相滴加入油相中，22 000 r·min^{-1}高速搅拌10 min，制得初乳。

(2) 高压乳匀：用0.1 mol·L^{-1}氢氧化钠调节初乳pH值至7.5，注射用水稀释定容至处方量，转移至高压均质机中，室温条件下，以100 MPa压力均质6次。

(3) 经0.8 μm滤膜过滤，灌装，充氮，加橡胶塞及压铝盖。

(4) 100℃流通蒸汽灭菌45 min，即得。

3. 质量检查

(1) K_e的测定：量取新制初乳3 ml于离心试管中，4 000 r/min离心15 min，取下层液0.05 ml，用蒸馏水稀释至50 ml，在波长500 nm处测定吸光度(A)，取离心

前的乳液 0.05 ml 同法操作测定吸光度(A_0)。计算公式如下:

$$K_e = (A - A_0 |)/A \times 100\%$$

(2) 相变温度的测定:取同一批尼莫地平亚微乳样品适量,置 50℃水浴中保温,待样品温度恒定时,将水浴温度调至 90℃,将电导仪和温度计放入待测样品中,在一定时间记录样品的温度和电导率。以样品的温度(θ)为横坐标,电导率(λ)为纵坐标绘制电导率-温度曲线。

4. 讨论

(1) 尼莫地平在 Miglyol 812 中的溶解度大于其在大豆油中的溶解度。当油相全部用 Miglyol 812 时,制得的乳剂外观发黄,加入少量大豆油能够改善乳剂的外观,选用大豆油与 Miglyol 812 质量比为 1∶4 作为混合油相。

(2) 载药脂肪乳中由于药物的加入使得乳剂更不稳定,因此需采用乳化能力更强的乳化剂。试验中使用复合乳化剂以增加乳化效果。Pluronic F-68 中的高分子链自由舒展,能在油水界面与磷脂形成复合凝聚膜,增加了界面膜的柔韧性,使乳剂更为稳定。在乳化剂总量不增加的前提下,使用混合乳化剂增大乳化剂的乳化能力以使乳剂更稳定。

(3) 油酸作为稳定剂的作用为:双键参与形成复合凝聚膜,增大了乳化膜强度;增高乳剂表面的 zeta 电位绝对值;辅助乳化。但油酸具有溶血作用,用量不能太多。

(4) 灭菌后乳剂中的乳化剂和大豆油会发生少量降解,使乳剂的 pH 值下降而显酸性,而大豆磷脂在酸性条件下不稳定,不利于乳剂的贮藏。因此,实验中在高压均质前用 0.1 mol/L NaOH 将乳剂的 pH 调至 7.5,处方中加入少量的维生素 E 也有利于乳剂的稳定。

(5) 一般情况下,相变温度越高,分散体系越稳定。电导率-温度曲线越光滑,分散体系的粒度越均匀。

(三) 注射用大蒜油脂肪乳

1. 处方 如表 18-3 所示。

表 18-3 注射用大蒜油脂肪乳的处方

成 分	剂 量	成 分	剂 量
大蒜油	7.5 g	注射用甘油	0.6 g
精制大豆油	7.5 g	维生素 E	1.2 g
卵磷脂	1.8 g	注射用水	加至 150 ml

2. 操作

(1) 初乳的制备:将卵磷脂、甘油分散于 100 ml 水中制成成水相;大蒜油、大豆

油、及维生素 E 组成油相。两相分别预热至 70℃，将油相缓慢加入水相，高速搅拌后制得初乳。

(2) 高压乳匀：采用高压匀质机在 65 MPa 的压力下匀化 9 次后，注射用水稀释至 150 ml，调节 pH 值至 7.0～7.5。

(3) 经 0.8 μm 滤膜过滤，充氮熔封于 1 ml 安瓿中。

(4) 100℃流通蒸汽灭菌 30 min，即得。

四、实验结果与讨论

记录各乳剂稳定性参数测定中的 A 及 A_0 值，填于表 18－4。

表 18－4 各乳剂稳定性参数(K_e)测定结果

指 标	营养型脂肪乳	注射用尼莫地平脂肪乳
A		
A_0		
K_e		

五、思考题

影响静脉注射脂肪乳剂稳定性的因素有哪些？应如何从处方和制备工艺方面进行控制？

生物药剂学与药物动力学实验指导

实验十九

血药浓度法测定家兔口服阿司匹林混悬剂和片剂后的药动学参数

一、实验目的

1. 通过测定阿司匹林混悬剂和片剂给药后的药动学参数，掌握血药浓度法测定药动学参数的动物实验方法。

2. 通过本实验，掌握两种制剂经口服途径给予后家兔体内 K_a、K、$t_{1/2}$、t_{max}、C_{max}、$AUC_{0\sim T}$、$AUC_{0\sim\infty}$ 等药动学参数的计算方法。

3. 通过比较两种制剂的药时曲线下面积，估算片剂相对于混悬剂的相对生物利用度。

二、实验指导

本实验的主要目的是掌握两种制剂经口服途径给予后家兔体内 K_a、K、$t_{1/2}$、t_{max}、C_{max}、$AUC_{0\sim T}$、$AUC_{0\sim\infty}$ 等药动学参数的计算方法，而消除速度常数 k 与吸收速度常数 k_a 的求算最为关键的。设该药物为一室模型药物，吸收过程符合一级吸收，则根据血管外给药的药时关系式为：

$$C = A(e^{-kt} - e^{-k_a t})$$

$\because k_a > k$，$\therefore$ 当 t 充分大时 $e^{-k_a t}$ 首先→0，这时，该项可忽略不计，上式可简化为：

$$C = Ae^{-kt}$$

该公式与单室模型静脉注射的药时关系式 $C = C_0 e^{-kt}$ 相似，通过这个公式可以求算消除速度常数 k。血管外求消除速度常数只能取纯消除相的数据，此时符合 t 充分大的要求。具体方法是用曲线末尾的 3～4 组药-时数据，将 $\lg C$ 对 t 线性回归，得回归方程 $\lg C = \lg A - \dfrac{kt}{2.303}$，由直线的斜率即可求出 k。直线的截距为 $\lg A = \lg \dfrac{k_a F X_0}{(k_a - k)V}$，如果 F 和 V 已知，由此可求出 k_a，否则用下面方法求算吸收速度常数。

先将上面的回归直线外推至 Y 轴，这一段称为外推线，因为回归直线与外推线仅仅是同一条直线的不同区段，所以它们符合同一条回归方程：$C_{外} = Ae^{-kt}$。只是在吸收相这一时间段它的 C 值不是实验测定的数据，而是由这个方程外推得到的数据，所以用 $C_{外}$ 表示。将血管外药时关系式进行适当的变换：

由 $C = Ae^{-kt} - Ae^{-k_a t}$ 得 $Ae^{-kt} - C = Ae^{-k_a t}$，其中，$C$ 为实验测定数据，为便于区分，用 $C_{实}$ 表示，$\because Ae^{-kt} = C_{外}$，$\therefore C_{外} - C_{实} = Ae^{-k_a t}$，$C_{外} - C_{实}$ 称为残数浓度，用 C_r 表示，即：$C_r = Ae^{-k_a t}$。

将吸收相中几个点的 $\lg C_r$ 对时间回归，同样可以得到一条直线，称为残数线，表达式为：

$$\lg C_r = \lg A - \frac{k_a t}{2.303}$$

由它的斜率就可以求出 k_a。再由 $T_{1/2} = \frac{0.693}{k}$，就可以求出消除半衰期和吸收半衰期。

以上方法称为残数法。在用残数法求 k 和 k_a 时，有 3 个问题应加注意：

(1) 用残数法求 k 时，必须符合 $k_a \gg k$，并且 t 要充分大，否则将会有较大的误差。

(2) 为了求 k_a，必须在吸收相内测定足够的数据，至少有 3 点。

(3) 用剩余法求出的 k_a 值，精度往往不够满意，此时可用牛顿迭代法提高精度，计算方法如下：

$$血管外给药的达峰时间\ (T_{max}) = \frac{2.303}{(k_a - k)} \times \lg \frac{k_a}{k}$$

变换形式：$T_{max} \cdot (k_a - k) - 2.303 \cdot \lg \frac{k_a}{k} = 0$

式中 T_{max} 用抛物线法求算，k 由残数法求出，代入上式后，就成为一个关于 k_a 的混合方程，即：

$$F(k_a) = T_{max}(k_a - k) - 2.303 \cdot \lg \frac{k_a}{k}$$

牛顿迭代公式是：$k_{a精} = k_{a原} - \frac{F(k_{a原})}{F'(k_{a原})}$

其中 $F'(k_{a原})$ 为 $F(k_{a原})$ 的导数，即：

$$F'(k_{a原}) = T_{max} - \frac{1}{k_{a原}}$$

$$\therefore k_{a精} = k_{a原} - \frac{T_{max} \times (k_{a原} - k) - 2.303 \times \lg \frac{k_{a原}}{k}}{T_{max} - \frac{1}{k_{a原}}}$$

$$\left[(\lg k_a)' = \frac{1}{k_a \lg_{10} e} = 0.4343 \times \frac{1}{k_a}\right]$$

三、实验内容

(一) 药物

阿司匹林片剂(含阿司匹林 250 mg/片,自制);阿司匹林混悬剂(含阿司匹林 250 mg/5 ml,自制)。

(二) 实验动物

家兔(性别:雌雄不限,体重 2～3 kg 左右,同一批家兔体重差异最好不超过 0.2～0.3 kg)

(三) 实验方法

1. 给药方案

(1) 家兔采血方法及血样保存:家兔实验前禁食 1 d,采血前将其放入兔箱中,待安静后,剪去耳缘侧兔毛,暴露家兔耳缘静脉,用酒精棉球擦拭兔耳缘使血管充盈,选取兔近耳尖耳缘静脉血流交汇处切一小口,干棉球擦拭,滴取空白血约 0.5～1.0 ml 于预加肝素试管中(肝素钠注射剂溶液 1～2 滴或肝素钠固体粉末少量),2 500 r/min离心 10 min,吸取上层 0.2～0.4 ml 血浆于离心管中,－18℃冰箱保存。

(2) 家兔口服片剂(1 片):一同学将坩埚钳横插于家兔口内,翻转,将舌头压在坩埚钳下,另一同学用镊子夹住片剂,从坩埚钳的孔中水平送入至咽部,用镊子将片子塞入,片子落入食管,然后用注射针筒灌胃,缓慢给予家兔温水 20 ml。

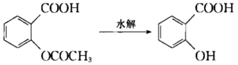
(3) 家兔灌胃阿司匹林混悬剂(5 ml):将家兔关在兔箱中,一同学左手握家兔双耳,抬起兔头,右手将木制开口器横插家兔口内,翻转,将舌头压在下面。另一同学将灌胃管从开口器的孔中插入食管。待确证插入食管中,用注射针筒灌入 5 ml 阿司匹林混悬剂,然后立即补加 20 ml 温水。

(4) 定时采血:两种制剂给药后,分别于 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、10、14 和 24 h 取血 0.5～1.0 ml 于预加肝素试管中,2 500 r/min 离心 10 min,吸取上层 0.3～0.5 ml 血浆于离心管中,－18℃冰箱保存。

2. 血样测定

(1) 测定原理:阿司匹林为弱酸性药物,在胃及小肠上部易于吸收,2 h 血中浓度可达峰值,被吸收的阿司匹林迅速被红细胞中酯酶水解成活性代谢产物水杨酸而

起效。在研究阿司匹林的药动学时，多采用测定血浆中水杨酸浓度的方法。本实验采用 HPLC-荧光(FLU)法测定血浆中水杨酸浓度。反应式如下：



(2) 色谱条件：

1) 色谱柱：采用 Agilent C_{18}(5 μm×15 cm)；

2) 流动相：甲醇：3‰甲酸水溶液(70：30)；

3) 流速：1.2 ml/min；

4) 柱温：40℃；

5) 激发波长：300 nm，发射波长：405 nm。

(3) 标准曲线的制备：精密称取水杨酸一定量，加甲醇配制成 10 mg/ml 的标准溶液。分别精移取标准溶液适量，用甲醇：水(1：1)稀释至含水杨酸 10、50、100、500、1 000、2 000 μg/ml，分别精密取上述溶液 10 μl，加入 90 μl 空白兔血浆，然后加入 300 μl 甲醇(用于沉淀蛋白)，涡旋混合 10 s，12 000 r/min 离心 10 min，取上清液 100 μl，然后加蒸馏水 100 μl，涡旋混合 10 s，微量进样器进样 20 μl，采用 HPLC-FLU 检测，记录峰面积(A)。建立 A 对 C(浓度)的标准曲线方程(相关系数≥0.99；线性范围：血浆中水杨酸浓度 1～200 μg/ml。)

(4) 血浆样品的处理与测定：空白血浆或样品血浆室温下解冻，待融化后，精密移取 100 μl，加入 300 μl 甲醇，涡旋混合 10 s，12 000 r/min 离心 10 min，取上清液 100 μl，然后加蒸馏水 100 μl，涡旋混合 10 s，微量进样器进样 20 μl，记录峰面积(A)。将测得峰面积带入标准曲线方程，采用外标法计算血浆样品中水杨酸浓度。

3. 数据处理

(1) 计算每个时间点的血药浓度(相当于水杨酸)并找出实测 t_{max}、C_{max}。

(2) 用 Excel 作药时曲线图 $C-t$，$\ln C-t$，判断隔室模型。

(3) 按照一室模型处理，用残数法求出 K、K_a，并计算 $t_{1/2}$、t_{max}、C_{max}，梯形法求算 $AUC_{0\sim T}$，并推算 $AUC_{0\sim\infty}$。

(4) 用抛物线法求算 t_{max}、C_{max}、t_{lag}，并对三种方法得到的 t_{max}、C_{max}进行比较

(5) 所有片剂和混悬剂组的 AUC 取平均值，计算片剂相对于混悬剂的相对生物利用度。

四、实验注意事项

(1) 家兔耳缘静脉取血：用弯头眼科剪剪去家兔耳缘静脉兔毛，用酒精棉花擦湿兔耳下缘，可在耳边缘看见一根较粗血管即耳缘静脉，若看不清，可用手指弹击耳

缘，或用手握住兔耳反复揉搓，使血管充盈，选取远心端(靠近耳尖 1/3)静脉支流交汇处用刀片切开血管取血。多次重复取血时，取血前数分钟可先用手握住兔耳根处，利用手的温度使血管充盈，并用干棉球在切口处反复用力擦拭，兔血即由切口处流出。沿血流方向轻撸兔耳可加快取血速度；干棉球止血，回形针固定。

(2) 确证插入食管的判断方法：如插入气管会引起动物剧烈挣扎和呼吸困难，而且在将灌胃管朝外一头放入水中时，会有连续气泡产生，此时需立即拔出重插。若无上述现象，即插入食管，可接着进行灌胃操作。

(3) 实验过程中谨防家兔伤人，如采用红外灯协助采血需注意防护烫伤等。

(4) 实验时操作规范，采集的血样保证未受污染。

五、说明

(1) 生物利用度的给药方案设计原则上采用自身对照交叉试验，即要求同一受试对象必须先后使用试验制剂和参比制剂，然后将其自身的两种制剂的生物利用度参数进行对照比较。由于一次实验取血后，兔子损伤较大，本实验未做自身交叉。

(2) 生物样品测定方法建立后，应进行标准曲线、回收率(绝对、相对)、精密度(日内、日间)、灵敏度、特异性、样品稳定性等各项指标的评价。只有各项指标合格后才能用于生物样品的测定。本次实验受时间限制，只进行标准曲线的制备。

(3) 家兔为食草类动物，不适合于评价口服药物的生物利用度和药动学研究，非临床药物动力学研究以犬为研究对象较为合适。

六、思考题

1. 利用药时数据求算 AUMC、MRT，比较两种制剂的 MRT 有何不同，并讨论原因。

2. 如果测得的血药浓度超出线性范围，如何处理？

实验二十

血药浓度法测定大鼠口服和静脉给予环丙沙星后的药动学参数

一、实验目的

1. 通过测定大鼠口服和静脉给予盐酸环丙沙星后的药动学参数，掌握血药浓度法测定药动学参数的动物实验方法。

2. 通过本实验，掌握两种途径给药后大鼠体内 K_a、K、$t_{1/2}$、t_{max}、C_{max}、$AUC_{0\sim T}$、$AUC_{0\sim\infty}$等药动学参数的计算方法。

3. 通过比较两种途径给药后的药时曲线下面积，计算口服给药的绝对生物利用度。

二、实验指导

本实验在新药开发过程中属于临床前药动学研究，其为通过动物体内、外和人体外的研究方法，揭示药物在体内的动态变化规律，获得药物的基本药代动力学参数，阐明药物的吸收、分布、代谢和排泄的过程和特点。在新药研究初期对化合物的体内过程进行评价能极大地提高新药研发的成功率和效率。口服是一般患者最易接受的给药途径，而许多新药因为其口服生物利用度不佳而阻碍了其进一步开发。本实验的主要内容为评价盐酸环丙沙星制剂口服后相对于静脉给予的绝对生物利用度，是新药药动学性质筛选过程中较为经典的实验。

评价药物口服生物利用度有三个最为重要的参数，分别为 AUC、C_{max}和 T_{max}。血药浓度-时间曲线下面积即 AUC 可以反映药物的吸收程度，AUC 越大表明药物的吸收越多，因此，AUC 是评价药物吸收程度的一个主要和重要的指标和参数。对于血管外给药的药物，应尽可能提供其绝对生物利用度，即将血管外给药的 AUC 与静脉注射给药 AUC 进行比较，以研究血管外给药的吸收程度，以便确定临床最佳给药途径和剂型。AUC 的值可以通过梯形法求算。C_{max}为达峰浓度，也与药物的吸收程度有关。T_{max}为达峰时间，是描述药物吸收速度的参数。C_{max}和 T_{max}可以用实际测定值表示，也可以通过抛物线拟合法计算。在新药报批中，一般采用实测值，但是要较为准确地求得 C_{max}和 T_{max}，对实验的设计有较高的要求，即在峰浓度附近要有

足够的采血点。

本实验采用血药浓度法进行药物口服生物利用度的评价，计算口服给药的绝对生物利用度(F_{abs})。绝对生物利用度是药物吸收进入体循环的量与给药剂量的比值，是以静脉给药制剂(通常认为静脉给药制剂的生物利用度为 100%)为参比制剂获得的药物吸收进入体循环的相对量。本实验以口服给药与同一药物静脉注射剂的药-时曲线下面积(AUC)之比计算口服给药制剂的绝对生物利用度，公式如下：

$$F_{abs}(\%) = \frac{AUC_T \times D_{iv}}{AUC_{iv} \times D_T} \times 100\%$$

AUC_T 与 AUC_{iv} 分别代表口服给药的 AUC 与静脉给药的 AUC，D_{iv} 和 D_T 分别代表静脉注射和口服给药的剂量。

三、实验内容

(一) 药物

盐酸环丙沙星水溶液(含盐酸环丙沙星 2 mg/ml，自制)；盐酸环丙沙星静脉注射液(含盐酸环丙沙星 2 mg/ml，自制)。

(二) 实验动物

SD 大鼠(性别：雌雄不限，体重 250～300 g 左右，同一批大鼠体重差异最好不超过 20 g)。

(三) 实验方法

1. 给药方案

(1) 大鼠采血方法及血样保存：大鼠实验前一天进行颈静脉插管手术(详见附件)。给药前需先取空白血，取血时取下大头针，插入注射器，检查管路是否通顺，然后吸取 0.2 ml 全血，注入预装肝素钠的管子中(肝素钠注射剂溶液 1～2 滴或肝素钠固体粉末少量)，2 500 r/min 离心 10 min，吸取上层约 50～100 μl 血浆于－20℃保存。动物取血后补等量的生理盐水，再用肝素钠充满插管用于抗凝。

(2) 大鼠灌胃给予溶液剂(含盐酸环丙沙星 2 mg/ml，1.0 ml)：给药时示指和中指夹住大鼠颈部，大拇指和无名指抓住大鼠前肢，灌胃针沿大鼠食管顺势插入(老鼠无明显挣扎视为成功)。

(3) 大鼠静脉注射溶液剂(含盐酸环丙沙星 2 mg/ml，0.5 ml)：采用尾静脉注射，将大鼠固定，用 75%乙醇棉球反复擦拭大鼠尾部，直至尾部静脉明显饱满(背部正上为动脉，左右两侧为静脉)，将注射针头斜面向上，微斜往前推，进针顺利，回抽有血，视为进入血管，确认后注射药物。

(4) 定时采血：两种制剂给药后，分别于 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、

10 h 取血约 0.2 ml 于预加肝素试管中，2 500 r/min 离心 10 min，吸取上层约0.05～0.1 ml 血浆于离心管中，−18℃冰箱保存。

2. 血样测定

(1) 测定原理：盐酸环丙沙星是喹诺酮类抗菌药，它的消除半衰期为 3.3～4.9 h，以药物原形排出给药量的 29%～44%，口服生物利用度为 60%～70%。由于环丙沙星具有荧光，所以本实验采用 HPLC-荧光(FLU)法测定血浆中环丙沙星的浓度。

(2) 色谱条件：

1) 色谱柱：采用 Agilent C_{18} (5 μm×15 cm)；

2) 流动相：乙腈：25 mmol KH_2PO_4(磷酸调节 pH 至 2.4)(15：85)；

3) 流速：1.2 ml/min；

4) 柱温：40℃；

5) 激发波长：278 nm，发射波长：455 nm。

(3) 标准曲线的制备：精密称取盐酸环丙沙星适量，加甲醇配制成 1 mg/ml 的标准溶液。分别精移取标准溶液适量，用水稀释至含盐酸环丙沙星 0.05、0.1、0.5、1、5、10 μg/ml。精密取上述溶液 10 μl，加入 90 μl 空白大鼠血浆，然后加入 300 μl 甲醇(用于沉淀蛋白)，涡旋混合 10 s，12 000 r/min 离心 10 min，取上清液 20 μl，微量进样器进样，HPLC-FLU 检测，记录峰面积(A)。建立 A 对 C(浓度)的标准曲线方程(相关系数≥0.99；线性范围：相当于血浆中盐酸环丙沙星浓度 0.005～1 μg/ml)。

(4) 血浆样品的处理与测定　空白血浆或样品血浆室温下解冻，待融化后，精密移取 50 μl 于 0.5 ml 离心管中，加入 150 μl 甲醇，涡旋混合 10 秒，12 000 r/min 离心 10 min，取上清液 20 μl 进样，记录峰面积(A)。将测得峰面积带入标准曲线曲线方程，采用外标法计算血浆样品中盐酸环丙沙星浓度。

3. 数据处理

(1) 计算每个时间点的血药浓度并找出实测 t_{max}、C_{max}。

(2) 用 Excel 作药时曲线图 $C-t$，$\ln C-t$，判断隔室模型。

(3) 按照一室模型处理，用残数法求出口服给药后的 K、K_a，并计算 $t_{1/2}$、t_{max}、C_{max}，梯形法求算 $AUC_{0\sim T}$，并推算 $AUC_{0\sim\infty}$。

(4) 用抛物线法求算 t_{max}、C_{max}、t_{lag}，并对三种方法得到的 t_{max}、C_{max}进行比较。

(5) 将所有口服和静脉注射剂组的 AUC 取平均值，计算口服相对于静脉注射的相对生物利用度。

四、实验注意事项

(1) 由于大鼠的状态不一，部分老鼠可能很活跃，因此取血时需协作，一人固定

大鼠，一人取血，不能用力扯留置管，以防脱落。

(2) 实验过程中谨防大鼠伤人，实验过程中均需带橡胶手套或纱手套操作，使用注射器时，针头切勿对准别人或自己，不使用时及时套上针套。

(3) 实验时操作规范，采集的血样保证未受污染。

五、说明

生物样品测定方法建立后，应进行标准曲线、回收率(绝对、相对)、精密度(日内、日间)、灵敏度、特异性、样品稳定性等各项指标的评价。只有各项指标合格后才能用于生物样品的测定。本次实验受时间限制，只进行标准曲线的制备。

六、思考题

1. 利用药时数据求算两种途径给药后的 AUC、AUMC、MRT，比较两种制剂的 MRT 有何不同，并讨论原因。

2. 如果测得的血药浓度超出线性范围，如何处理?

附 大鼠颈静脉插管术

1. *颈静脉插管* 用10%水合氯醛(2.5 ml/kg)腹腔内注射麻醉，颈部备皮、消毒，固定于手术台上，手术按照常规无菌规程进行。于颈中线偏左侧，从外上到内下斜形做一纵切口，剪开皮下组织，显露并游离左颈外静脉，结扎远心端，并用止血钳夹住近心端，于颈外静脉管壁剪一“V”形切口，切入深度为静脉的 1/3～1/2，沿此切口将导管(约 25 cm 硅胶管)插入颈外静脉约 2.5～3.0 cm 进入“三角”区，用线结扎固定 2 道。回抽有血，注入生理盐水无阻力、无渗漏则表明导管位置合适。

2. *导管固定* 在血管切口处，将插入血管中的导管用结扎线与血管固定之后，在离血管切口 1 cm，在血管切口与远心端结扎处之间，再用另一结扎线将导管网圈处与血管系在一起，这样就形成了较为稳定的血管下三根线结扎法，缝合切口。

3. *颈背部手术* 颈胸部手术完成后，将动物俯卧，颈后部备皮作一切口。用不锈钢导管从皮下穿过前后切口，将硅胶管穿入不锈钢管中，并从颈胸部切口引至颈背部切口，截取适当长度，抽掉不锈钢管，接上接头以防血液流出。缝合皮肤，每天用含 100～200 U/ml 肝素的生理盐水冲洗 2 次，每次用量为 0.05 ml 即可。

4. *术后护理* 术后清醒之后应观察动物有无异常，如饮食、行为等，观察手术切口有无感染、出血等，如发现异常应及时处理。

实验二十一

萘普生钠大鼠肠吸收动力学实验

一、实验目的

1. 了解大鼠在体肠灌流吸收实验测定药物肠吸收动力学的方法；
2. 考查萘普生钠在肠道空肠段和结肠段的吸收动力学特征；
3. 分析萘普生钠在肠道的吸收机制。

二、实验指导

药物经口服给药的主要吸收部位是胃肠道。一种药物能否口服吸收，主要取决于自身的理化性质，其次是药物的膜转运和吸收机制、影响药物吸收的生理因素、物理化学因素和剂型因素。探明药物在肠道各区段的吸收动力学特征、吸收部位及吸收机制对于合理确定临床给药方案及指导各种制剂的处方设计，尤其是缓、控释制剂的处方设计具有重要意义，是口服药物开发的重要环节。吸收部位的研究可以通过离体、在体、体内、Caco-2 细胞模型法等多种方法进行。人体内的研究最能说明药物吸收的实际情况，但人体内方法费用昂贵，测定设备要求高，目前不易做到；离体实验破坏了肠管真实的生存环境，结果与实际吸收可能产生较大误差；在体实验方法应用较多，已形成多种方案，如肠管插管、肠段结扎、肠血管灌流、肠肝血管灌流等，对于不同性质的药物可通过适当调整实验方案进行研究。本实验采用在体肠灌流吸收实验考查萘普生钠在大鼠肠道的吸收动力学，研究萘普生钠的吸收部位和吸收动力学特征，希望能为口服制剂的设计提供生物药剂学依据。

三、材料与仪器

雄性 SD 大鼠，日立 U-2900 型紫外分光光度计和石英比色杯，蠕动泵，乳胶管，电热恒温水浴锅；100 ml 容量瓶 3 个，50 ml 容量瓶 6 个，10 ml 容量瓶 6 个，移液管 1、2、5、10 ml 若干，具塞试管若干，微孔滤膜若干，5 ml 注射器若干；大鼠固定装置一个；手术剪、手术镊、眼科剪、眼科镊各 1 把。

四、实验动物

雄性 SD 大鼠 3 只，体重 200 g 左右

五、实验内容

(一) 供试液的配制

精密吸取萘普生钠标准储备液(1 000 μg/ml)5 ml 和酚红标准储备液(200 μg/ml) 10 ml,用生理盐水定容至 100 ml,制得含有 50 μg/ml 萘普生钠和 20 μg/ml 酚红的供试液。

(二) 大鼠在体肠管回流

SD 大鼠于实验前禁食 18 h(自由饮水),称重,10%水合氯醛溶液腹腔注射麻醉(0.5 ml/100 g 大鼠体重),并背部固定于手术台板上,保持 37℃体温,沿腹部正中线切开腹部(约 3 cm)。对需要考查的部位,在两端剪切后插管,结扎,先用 37℃生理盐水以 2 ml/min 的流速冲洗肠管,充分洗涤后,再以空气排出生理盐水。按图 21-1 装置进行肠管回流实验。用 50 ml 供试液以 2.5 ml/min 的速度回流,分别于回流 15、30、45、60、75 和 90 min 后取回流液 2.4 ml,同时补充等量的恒温供试液。回流液经微孔滤膜过滤,取两份过滤液,一份 1.5 ml,另一份 0.5 ml,分别参照萘普生钠及酚红的定量检测法测定萘普生钠的浓度及酚红的浓度。考查的肠段区间长度为 10 cm 左右,分别为空肠段离幽门 15 cm 处开始和结肠段。

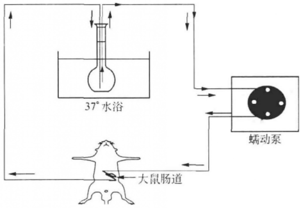


图 21-1 大鼠在体肠管回流装置

1. 标准曲线的制备

(1) 酚红的标准曲线:精密吸取 200 μg/ml 的酚红溶液 0.5 ml、1.0 ml、2.0 ml、3.0 ml 和 4.0 ml 于 10 ml 容量瓶中,用生理盐水稀释至刻度。再分别精吸该稀释液 0.5 ml 于 10 ml 具塞试管中,加入 1 mol/L 的 NaOH 5 ml 显色后,在 550 nm 处测定吸收度,以吸收度对浓度作线性回归,即得酚红的标准曲线方程。

(2) 加入酚红的萘普生钠标准曲线：精密称定干燥至恒重的萘普生钠原料0.1 g至100 ml容量瓶中，用生理盐水溶解并定容，配制成1000 μg/ml的溶液。再分别精吸此溶液0.50 ml、1.25 ml、2.50 ml、3.75 ml、5.00 ml于50 ml容量瓶中，并分别加入200 μg/ml酚红溶液5.0 ml，用生理盐水稀释至刻度，于330 nm处测其吸收度，以吸收度对浓度作线性回归，得加入酚红的萘普生钠标准曲线方程。

2. 萘普生钠及酚红的定量检测法　将待测样品于330 nm处测其吸收度，根据加入酚红的萘普生钠标准曲线方程计算样品中萘普生钠的浓度。

将待测样品加入1 mol/L的NaOH 5 ml显色后，在550 nm处测其吸收度，根据测定得到的酚红标准曲线方程计算样品中酚红的浓度。

六、数据处理和计算

(1) 根据 t_n 时间点测得的循环液中酚红浓度 $C_{n酚红}$ (μg/ml)，计算该时刻循环液体积 V_n (ml)，公式如下：

$$V_n(\text{ml}) = \frac{1\,000 - \sum_{i=1}^{n-1} C_{i酚红} \times 2 + 20 \times 2 \times (n-1)}{C_{n酚红}}$$

(2) 根据不同时间点测定的循环液中萘普生钠浓度 $C_{n萘普生钠}$ (μg/ml)，计算 0 - t_n 时间内萘普生钠的肠段吸收量 Q_n (μg)，公式如下：

$$Q_n = 2\,500 - C_{n萘普生钠} \times V_n - \sum_{i=1}^{n-1} C_{i萘普生钠} \times 2 - 50 \times 2 \times (n-1)$$

(3) 以 $\ln Q_n$ 对 t_n 作图，线性回归计算斜率，即为萘普生钠吸收速率常数 Ka。

(4) 实验数据记录与处理：

1) 酚红标准曲线：如表21 - 1所示。

表21 - 1　酚红标准曲线

酚红(μg/ml)	10	20	40	60	80
A550					

2) 萘普生钠标准曲线：如表21 - 2所示。

表21 - 2　萘普生钠标准曲线

萘普生钠(μg/ml)	10	25	50	75	100
A330					

3）循环液体积的计算：如表 21－3 所示。

表 21－3 循环液体积的计算

t(min)	样 品	A550	C(μg/ml)	V_n(ml)
15	1			
30	2			
45	3			
60	4			
75	5			
90	6			

4）Ka 的计算：如表 21－4 所示。

表 21－4 Ka 的计算

t(min)	样 品	A330	C(μg/ml)	Q_n(ml)
15	1			
30	2			
45	3			
60	4			
75	5			
90	6			

七、思考题

1. 简述酚红在整个实验过程中的作用。

2. 推测分析萘普生钠在肠道的吸收机制？药物的理化性质对其吸收有何影响？胃肠道 pH 值对其吸收有何影响？

3. 如果需要设计日服一次的萘普生钠口服缓控释制剂，根据萘普生钠在肠道中的吸收动力学特征，应作哪些方面的考虑？

实验二十二

水杨酸经裸鼠皮肤的体外扩散实验

一、实验目的

1. 掌握药物体外经皮扩散实验的方法。
2. 掌握药物透皮参数的计算方法。
3. 了解裸鼠全皮的剥离和去角质层的方法。

二、实验指导

经皮给药系统(transdermal drug delivery system)是药物从特殊设计的装置释放,通过完整的皮肤吸收,进入全身血液系统的控释给药剂型。药物通过皮肤的体外扩散实验是经皮给药系统开发必不可少的研究步骤,它可以预测药物经皮吸收特性,考察系统处方和工艺,筛选经皮吸收促进剂等,是保证经皮给药系统有效性和安全性的前提。体外经皮扩散实验在农业、化工、化妆品和家居等领域中都有应用。药物体外经皮扩散实验是将处理的各种皮肤固定在扩散池中,角质层面向供给池,于一定的时间间隔自接受池内取样测定浓度,计算药物透皮参数,分析药物经皮肤渗透的动力学。

皮肤由角质层、活性表皮、真皮、皮下组织和皮肤附属器官等组成。其中,角质层和活性表皮组成表皮层。角质层是大部分药物经皮扩散的限速屏障。真皮层含丰富的毛细血管,药物达到该层很快吸收进入血循环。药物通过表皮进入真皮被毛细血管吸收进入血液循环是经皮吸收的主要途径。药物经皮扩散实验所用的皮肤除人的皮肤外,常用一些动物,如裸鼠、大鼠、乳猪等全皮。

体外经皮扩散实验常采用水平扩散池、垂直扩散池或者流通扩散池。水平扩散池往往用以研究药物的经皮吸收特性。如图 22-1 所示的 Valia-Chien 水平扩散池(简称 V-C 扩散池),左半池为供给池(donor chamber,含药),右半池为接受池(received chamber),离体皮肤固定于两个半池的结合部。供给池内的药物在一定条件下不断通过皮肤向接受池扩散。

离体条件下的扩散方程有以下 3 个假设:接受池应始终处于漏槽状态;供给池药浓的损失可忽略不计;皮肤视为均一膜。在上述假设条件下,t 时刻药物通过皮肤

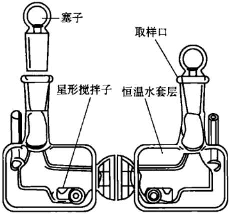


图 22-1 Valia-Chien 扩散池示意图

扩散的累积量 Q 对时间作图可得一直线，药物透皮遵循的 Fick 扩散定律可简化为工作方程：

$$Q=\frac{KDC_0}{h}\left[t-\frac{h^2}{6D}\right] \quad \text{（式 22-1）}$$

式中 Q 为单位面积透皮速率（$\mu g/cm^2$）；D 为药物在皮肤中扩散系数（cm^2/h）；K 为药物在皮肤/介质中的分配系数；h 为药物在皮肤中的扩散路径（cm）；C_0 为供给池中饱和药物浓度（$\mu g/ml$）。

令式 22-1 中 $Q=0$，则直线与时间轴的交点处的时间称为滞后时间（简称时滞 t_{lag}），计算公式如下：

$$t_{lag}=\frac{h^2}{6D} \quad \text{（式 22-2）}$$

对式 22-1 两边取微分得直线的斜率，即为药物的透皮速率（flux），单位为 $\mu g \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1}$。药物的透皮速率与供给池中药物浓度成正比，公式如下：

$$J=\frac{dQ}{dt}=\frac{DK}{h}C_0 \quad \text{（式 22-3）}$$

对于特定的皮肤和介质来说，D、K 和 h 均为常数，所以可以令：

$$\frac{DK}{h}=P \quad \text{（式 22-4）}$$

P 即为通透系数（permeability coefficient），单位为 cm/s 或 cm/h，其大小由皮肤与药物的性质决定，即由 D、K 和 h 所决定，而与药物浓度无关，P 值大，表示药物容易透过皮肤。

由式 22－3 和式 22－4 可推导求出 P：

$$P=\frac{J}{C_0} \quad (式\ 22-5)$$

上述药物透皮参数的计算是以 3 个假设的理想状态为前提，因此需要仔细设计试验使之与理想条件尽可能接近。如为了满足漏槽条件，接受液种类的选择、接受液取样体积和时间的设计等应满足接受液中药物浓度始终小于饱和溶解度的 10%；难溶性药物可加入增溶剂；供给池添加药物结晶可维持药物浓度于饱和状态。

三、实验内容

(1) 皮肤处理：取裸鼠，断颈处死，用手术剪刀剪取背部或腹部皮肤，然后小心剔除皮下肌肉组织，取得离体全皮。如欲获得去角质层皮肤，则可在剥离皮肤前，将裸鼠四肢固定，用封胶带均匀贴在欲除去角质层的皮肤上，然后揭去胶带，如此反复操作 30～50 次，即可除去角质层。

(2) 用游标卡尺分别测量 V－C 水平扩散池两个半池的直径，计算其池口面积，取面积小的计为扩散面积。在 V－C 扩散池两个半池中各加入一粒星形搅拌子。

(3) 剪取适当大小的皮肤，将角质层面向供给池，夹于两池接口处，用弹簧夹固定，以免渗漏溶液。将各对扩散池置于磁力搅拌器上，用橡胶管按顺序连接，首尾再与超级恒温水浴相连，扩散池夹套内通入恒温(37±0.5)℃的流动水。

(4) 供给池中加入水杨酸饱和水溶液，接受池内加入蒸馏水，两池液体应同时加入，记录各池加入的真实体积。

(5) 开动磁力搅拌器，平衡 10 min 后记录时间，分别于 1、2、3、4 和 5 h 自接受池内取样 2.0 ml，并立即补入同温蒸馏水 2 ml。另分别于第 1 和第 5 小时从供给池中取样 100 μl。接受池样品用蒸馏水稀释至 10 ml，用紫外分光光度计于 303 nm 处测定溶液的吸收度；供给池样品用蒸馏水稀释至 50 ml，同法测定，取两个时间点供给池浓度的平均值作为 C_d。

(6) 进行去角质层皮肤的经皮扩散实验时，两池加液后立即计时，接受池于 0.5、1、1.5、2、3 h 分别取样 100 μl，立即补入同温蒸馏水 100 μl；供给池于 0.5 和 3 h取样 100 μl。两池样品均用蒸馏水稀释至 50 ml，测定浓度。

四、数据处理

用标准曲线计算水杨酸的浓度，并用下式校正取样损失：

$$C_{n校}=C_{n实}+2/5\sum C_{n-1实} \quad (式\ 22-6)$$

式中 $C_{n实}$：各取样点实测浓度；$C_{n校}$：各取样点累积透皮浓度。

用下式计算单位面积的累积透皮量：

$$Q = C_{n校} \times V_r / A \qquad (式 22-7)$$

式中 V_r：接收液体积，A：扩散面积。

以扩散达稳态时的累积通透量(Q)对时间(t)作图并回归得方程：

$$Q = Kt + B \qquad (式 22-8)$$

式中 K 为斜率，B 为截距。

根据下列公式分别求算药物的通透参数：

$$J = K \qquad (式 22-9)$$

$$P = J / C_d \qquad (式 22-10)$$

$$t_{lag} = |-B/K| \qquad (式 22-11)$$

式中 C_d：供给池中药物浓度(μg/ml)。

标准曲线的绘制(表 22-1)：配制水杨酸系列浓度的水溶液，用紫外分光光度仪于 303 nm 处测定吸收值，以吸光度为横坐标，水杨酸浓度为纵坐标建立标准曲线。

表 22-1 水杨酸的标准曲线

浓度(μg/ml)	41.12	20.56	10.28	4.112	1.028
吸光度(A)					

五、实验数据记录及实验结果

部位：________，V_d：________ml、V_r：________ml

将实验结果记录在表 22-2 中。

表 22-2 实验结果

扩散面积 A(cm²)	供给池面积 A_d	接受池面积 A_r
供给池浓度 C_d(μg/ml)	第 1 小时浓度	第 5 小时浓度

续 表

取样时间 t(h)	实测浓度 $C_{n实}$(μg/ml)	校正浓度 $C_{n校}$(μg/ml)

回归方程________________________________

$P =$ ________ $J =$ ________

$t_d =$ ________

六、思考题

比较裸鼠全皮和去角质层皮肤的通透性能并分析水杨酸透皮的屏障层。